

الباب الخامس عشر

السموم الكرباماتية العضوية
وطريقة فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

obbeikandi.com

السموم الكرباماتية العضوية
طريقة فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها :
Carbamates Poisons & Pollutants and Nervous System Response

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

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

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بها (Selective toxicity) لنوعية الحمض المشتقة منه .

وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرض للتحلل المائى فى الوسط القلوى و الحامضى لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحى بسهولة (Elimination) فتحللها المائى يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الارتباط على ذرة النتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية فى الماء تفوق بذلك مجموعتى السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورينية و الفوسفورية

(Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتراوح بين ٤٠

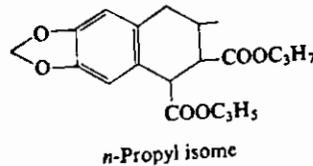
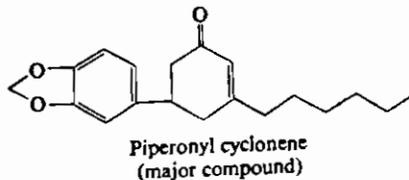
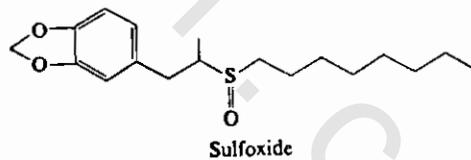
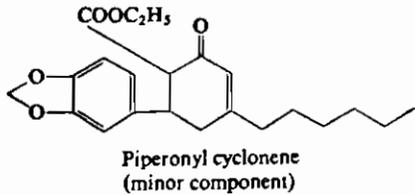
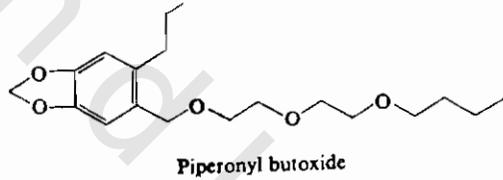
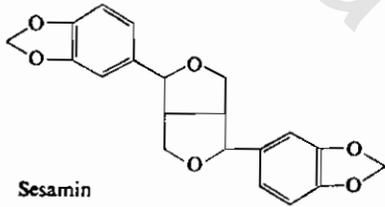
٣٧٠٠ جزء فى المليون فى نفس الوقت تتميز أفراد عائلاتها الثلاث

بإنخفاض درجة ثباتها الكيميائي خاصة بإرتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالاستبدال خاصة على ذرة النتروجين

وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنزيم الأستيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبي خاصة بأماكن الإتصال الكولينية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبط في عملية تنبيطه ٣٠ دقيقة في حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة في تثبيث نفسها جيدا .

كما تتميز أفرادها بعدم تجمعها أو تراكمها حيويًا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bioaccumulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة .

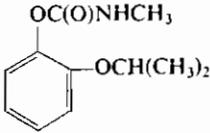
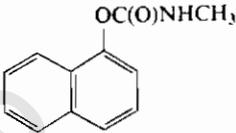
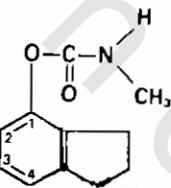
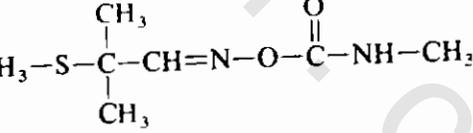
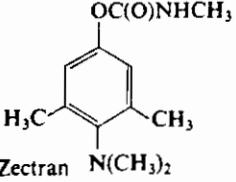
و تنهار أفراد هذه المجموعة حيويًا من خلال عمليات تحليل مائي إنزيمية بانزيمات الاستيريزات (Esterases) و التي تهاجم أكسجين الإستر في حين تهاجم إنزيمات الأميديز (Amidases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات مونو أكسجينيز (Mono oxygenase) رابطة (R-O) وتنشط هذه المجموعة من السموم في وجود البروبيل بيوتوكسيد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



ويتضح لنا من خلال النظر لطرق تخليقها و التي تتلخص فى تفاعلات الإضافة و التي تبدأ بالكحول المقابل ثم مصدر لحمض الكرباميك و ذلك لتعذر الحصول عليه بمفرده سهولة إنهيارها وتفاوت درجة سميتها العصبية سواء تم تعاطيها عن طريق الفم أو الجلد حيث يعد الدخول عن طريق الفم مؤثر قوي من حيث درجة السمية عن مسار الجلد وهو ما يتضح من الجدول رقم (١٥-١) :



جدول رقم (١٥-١) : مدى الجرعات الحادة عن طريق التعاطى بالفم و
الجلد لأفراد من مجموعة السموم الكرباماتية العضوية

الجرعة الفاتلة للنصف الفئران (ملحج/كج)		المركب وتركيبه
عن طريق الجلد	عن طريق الفم	
٢٤٠٠<	٨٣	<p>بايجون : بروبوكسر (Paygon : Propoxur)</p>  <p>Bayer 39007</p>
٤٠٠<	٨٥٠	<p>كارباريل (Carbaryl)</p>  <p>Carbaryl (Sevin)</p>
٢٠٠٠<	١٥٠	<p>أوبام (Obam)</p>  <p>(Temic : Aldicarb)</p>
٣	٠,٨	<p>تيميك : ألدكارب (Temic : Aldicarb)</p> 
-١٥٠٠ ٢٥٠٠	٣٧	<p>زكتران (Zectran)</p>  <p>Zectran N(CH3)2</p>

١- أفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (أريل) كرباميك :
N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives

وهي مجموعة من الأفراد ذات سمية عصبية لاسمسة عالية (High Contact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدي لذا فمعظم أفرادها تتبع مرتبة السمية I (Category of toxicity : Class I) فالجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم باستثناء مركب الكارباميل : سيفن والتي تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغم (LD₅₀) هي ٢٩٧ ملج / كج من وزن الجسم . وترتبط فاعليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفكريات واللافكريات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائي الناقل : أستيل كولين (Acetyl Chemical mediator transmitter Choline) مما ينهك الجهاز العصبي (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتركيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكيف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك فعل طفري (Mutagenic effect) أما التعرض لتركيزات عالية منها فيؤدي لتكوين النيتروز أمين السرطن (Carcinogenic nitrose amine) ويلاحظ أن تأثيرها السام يكون سريع بهيئة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسفورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التركيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيريز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلها يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكرباميك .

ونظرا لشدة سمية مركبات الكربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها بإشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثيل كاربات وذلك بإستبدال إحدى نرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهي ذات سمية منخفضة للتدييات والإنسان وسمية عالية جدا لللافقاريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة

مفصليات الأرجل وعلى وجه الخصوص الحشرات ، وبإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية تتخفف فاعليتها كمبيدات آفات .



كذلك تم إستقاق مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو ذرتي الهيدروجين المعلقة بذرة النتروجين بمجاميع أخرى فعالة (مثل الألكيل أو الأريل أو ثيو داى ألكيل أو أمينو ثيو أون - سلفونيك) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالثدييات والحشرات والنبات تبعا لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم (١٥-٢)

ويلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كوليني (Cholinergic effect) كالاذرين (Eserine) والذى يثبط الأستيل كولين ، بينما معظم الكاربامات الحشرية تثبط الأليستيريز خارج و داخل الجسم (In - vitro & In-vivo) .
وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبات الكارباماتية الغير متأيونه (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير سامة للذباب (بارا نتيروفينيل أيزوبروبيل كاربامات) والمركبات السامة للذباب كانت فقيرة فى مناهضتها للإنزيم (داى ميثيل كارباميك فلوريد) .

وربما ترجع عدم سميته الجيدة كمناهضات للإنزيم إلى تمثيلها السريع بالجسم أما السموم الفقيرة فى مناهضتها للإنزيم ربما تكون فعالة ضد الإنزيم فى الذباب أكثر منها فى حشرة النار (Electric eel)

والتعرض لتركيزات عالية منها يؤدي لتكوين نيتروزامين المسرطن و Carcinogenic . ومتبقيات أفراد هذه المجموعة من السموم لا تتجمع حيويًا (Not- Bioaccummlated) بالدهون أو تخزن بها كما أنها لا تفرز بلبن الأمهات الثديية .

كذلك فدرجة ذوبانها فى الماء والتي تفوق مثيلتها أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والكلورونية العضوية وتتراوح بين ٤٠-٣٧٠٠ مللج/لتر ماء (جزء فى المليون) وهو ما يؤثر على سلوكها البيئى .

وأفراد هذه العائلة ثابتة لفعل أشعة الشمس ومقاومة للتخزين بالوسط المتعادل والحامضى وتحلل بالوسط القلوى حيث تنفصل منها مجموعة الأريل وتتحوّل لفينولات وبتتابع التحول تصل فى النهاية الى ثانى أكسيد الكربون وأمينات بسيطة حيث تبلغ فترة بقاءها بين ١٤-٤٠ يوم ، كما تحلل مائيا بإنفصال باقى الحمض (R-CO-NHCH₃) وتكوين فينولات حرة ولهذه جهد مناهض للإنزيم لكنها أقل ثبات وتحدث هيدروكسلة الحلقة وتقترن بالجلوتاثيون تمهيدا ل طرحها خارج الجسم .

وتزداد سمية مثل هذه المواد بإضافة المواد المنشطة (Synergism) كالبرونيل بيوتوكسيد أو السيسامكس أو السيسامين ، حيث تؤدي لزيادة الفاعلية البيولوجية لأفراد هذه العائلة خاصة مع السلالات المقاومة لها .

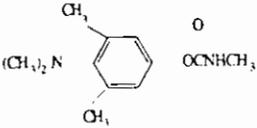
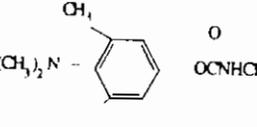
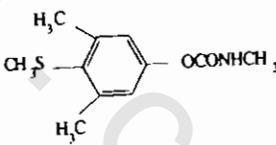
هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكرباماتية مركبات ممتازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكرباماتية الطبيعية كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

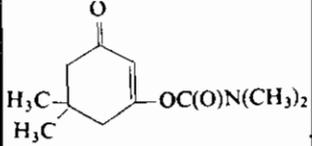
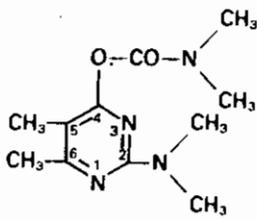
والسبب الممكن إفتراضه بدقة هو التقدم فى حالة المماكنات للفوسفات العضوية المتأينة ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فى الإتصالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمى بواسطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأينة فكل الكربامات الطبيعية متأينة (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات .

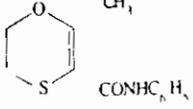
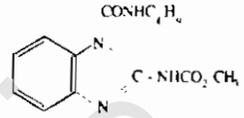
ولم يظهر إفتراض لأن بأن الكربامات يمكن وأن تسبب نزع الميلىن (Demyleination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكاربaryl على نزع الميلىن .
والجدول التالى رقم (١٥-٣) يعطى فكرة عن بعض أفراد السموم من هذه العائلة وصفاتها المحدودة للسمية .

جدول رقم (١٥-٣) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض ن-ألكيل (أريل) كارباميك

الآثر المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقي طويل	سميته منخفضة للتديبات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغم ٢٩٧ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدي و مثبط غير عكسي للإيزيم سميته المزمدة ضعيفة وله تأثير جهازي الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠١ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٠٢ و باللبن ٠.٠١ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ و الخضره- ١٠ و بالثمار الموالح ٧ وبالذور الزيتي ١٠ النقل ٠.١ يذوب في الماء بمعدل ٠.٠٠٤ % (٤ ملج/لتر) و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي	كارباريل : سيلين : Carbaryl Sevin 1-naphthyl - N-methyl carbamate <chem>OC(=O)Nc1ccc2ccccc12</chem>
أثره المتبقي متوسط فترة نصف الحياة ٤٠ يوم/رقم هيدروجيني ١٠ و ١١ يوم/رقم هيدروجيني ١١	سميته منخفضة للتديبات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغم ٩٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدي و مثبط غير عكسي قوي للإيزيم له سمية عالية على الحياة البرية و النحل الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠٢ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ و الخضرة الجزرية ٠.٥ و بثمار التفاحية ١.٣ و بالثمار الحجرية ١.٣ يذوب في الماء بمعدل ٢-١٠ جزء في المليون و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي و مقاوم بالوسط المتعادل	البروكسر : البيجون : اوندن Propoxure : Baygon : Undon Iso-propyl phenyl methyl carbamate <chem>CC(C)Oc1ccc(cc1)C(=O)N</chem>
أثره المتبقي متوسط	سميته منخفضة للتديبات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغم -- ملج/كج له تأثير لأمس ومعدي و مثبط غير عكسي قوي له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك و النحل الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠١ الحد المسموح به باللحوم ٠.٠٥ و باللبن ٠.٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ و الخضرا ٠.١ و بالثمار التفاحية ٠.١ وبالثمار الحجرية ٠.١ و بالحبوب الزيتية و النقل ٠.١ يتحلل في الوسط القلوي	فيوردان : كاربوفوران : Furdan: Carbofuran <chem>CC1(C)OC(=O)Nc2ccccc12</chem>

الأثر المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
<p>أثره المتبقي طويل</p>	<p>سميته منخفضة للتدييات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالمغم ٢٥٠ مللج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم وله تأثير جهازي</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI</p> <p>الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥ و بالبيض و النواجن ٠,٠٥ و الخضرا ٠,١ وبالثمار التفاحية ٠,١ وبالثمار الحجرية ٠,١ بالحبوب الزيتية النقل ٠,١</p> <p>يذوب في الماء بمعدل --- و يذوب في المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي ومقاوم بالوسط المتعادل وعند ازاله مجموعة ميثيل يتكون المركب أمينو كارب : ميتاميل (Amino carb : metacil) و سميته منخفضة للتدييات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالمغم ٥٠ مللج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك و النحل</p>	<p>مكما كاربامات : ذكتران Mexa carbamate : Zectrane</p>  
<p>أثره المتبقي طويل</p>	<p>سميته منخفضة للتدييات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالمغم ١٠٠ مللج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدي و مثبط عكسي قوي للإنزيم</p> <p>له سمية عالية على الحياة البرية و النحل</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠١</p> <p>الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥ و بالبيض و النواجن ٠,٠٥ و الخضرا الجذرية ٠,٥ و بثمار التفاحية ١,٣ وبالثمار الحجرية ١,٣</p> <p>يذوب في الماء بقله في الماء و يذوب في المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>ميثيو كارب : ميركاتوبورون مصرول Methio carbamate : Mercaptouron : Mesurol</p> 

أثره المتبقي التراكمي	معايير المسمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقي متوسط	<p>سميته منخفضة للتدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٥٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومطوي و مثبط عكسي للإنزيم</p> <p>له سمية علي الحياة البرية و النحل</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI</p> <p>الحد المسموح به</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي وفي وجود الأكسجين</p> <p>ألي داي إيثيل أمين</p>	<p>ديمتان : Dimetan</p> 
له أثر تراكمي ضعيف	<p>سميته عالية للتدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١١ ملج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومطوي و مثبط عكسي للإنزيم</p> <p>له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠٢</p> <p>الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠.٢</p> <p>الحد المسموح به باللحوم واللبن والبيض ٠.٠٥ وبالنقل والخضر الدرنية ٠.٠٥ وبالورقية ٠.١ وبالثمار التفاحية ٠.١ وبالمواج والخوخ ٠.٥</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>بريمور : برميكارب Primor : Primicarb</p> 
	<p>سميته عالية للتدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١١-٢٣ ملج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومطوي و مثبط عكسي قوي للإنزيم</p> <p>له سمية علي الحياة البرية والطيور و النحل</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠٢٥</p> <p>الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p>	<p>إيزولان : Isolane</p> 

أثره المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقي متوسط له أثر التراكمي	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ٣٢٠ مللج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي للإيزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح يتناوله يوميا ADI هو</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ١٧٦ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>فيتافاكس : كاربوكميم Vitavax : Carboxim</p> 
أثره المتبقي طويل	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ٦٠٠-١٠٠٠ مللج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي وتأثير ملهب للجلد</p> <p>له سمية علي الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل</p> <p>الحد المسموح يتناوله يوميا ADI</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ١١٥ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي متأثراً بالرطوبة و الحرارة</p>	<p>كاربين : باريان : كلورينات Carbyne : Barban : Chlorinate</p> 
أثره المتبقي طويل	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ١٥٠٠٠ مللج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي قوي له سمية عالية علي الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل</p> <p>الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠,٠١</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٣,٨ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي متأثراً بالرطوبة</p> <p>كلرندازيم Carbendazim</p>	<p>بنيمويل : بنلات Benomyl : Benlate</p> 

٢- أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك :

(Thio carbamic acid derivatives)

مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية لمشتقات حمض الثيوكارباميك (S-CO-N) وتعمل كسموم حشرية (Insecticides) ونيماطودية (Nematicides) وحشائش (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشائش (Anti metabolism) علاوة على إرتباطها بالأحماض الأمينية فتركيبها وكما سبق تمائل التركيب العامة للأحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقفة بدورها على نوعية الحمض المشتقة منه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروسالبية والكهروإيجابية للبروتين وأيضا إرتباطها بالجلوكوز فتثبط النمو فتأثيرها يماثل تأثير الكوليسييسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرستيمية خاصة على إنقسام الخلية (mitotic) حيث تتضرب عمليات الإنقسام الخلوى وتزيد من عدد إنقسامات الكروموسومات وبالتالي (Polyploids) أي أن لها فعل منظم للنمو وكسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم اثبات البذور والبراعم لتأثيرها المثبط على إنقسام الخلية مسببة خلل بالإنقسام الأخرالى .

كما أنها تحدث إضطراب وتثبيط لعملية الفسفرة التأكسدية فتثبيطها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفاعل الفسفرة التأكسدية : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئات الأدينوسين ترى فوسفات مما يؤدي لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفاعلات الميتابولزمية القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحماض الريبونيوكلريك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزمية أيضا .

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

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

مسار دهني : (Liquid route) : وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الدهون فتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غير متأيونة محبة للدهون (Lipophilic) وهي في نفس الوقت كارهة للماء (Hydrophobic) أو في صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئي عالي أو أملاح لأحماض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز في صورة مركبات قابلة للإستحلاب في الماء ليسهل إختراقها للإنسجة ذات الطبيعة الليبوبروتينية .

مسار مائي : (Aquous route) : وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايا الخشب .

ويؤدي ارتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابلة منها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطايرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطاير والذوبان في الماء ذات أهمية كبيرة في إمتصاصها .

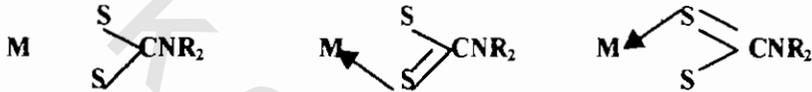
جدول رقم (١٥-٤) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض الثيو كارباميك

الآثار المتبقية و التراكبي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقية متوسط	سميته عالية للتحييات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ٠,٩٣ مللج/كج له تأثير لامن ومعدي ومثبط عكسي للجيزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون الحد المسموح به في اللحوم والبين ٠,٠١ وبالخضر الورقية و الدرنية و الجفزية و البذور الزيتية و النقل ٠,٠٥ و الحبوب التجيلية ٠,٠٢ يذوب بقلّة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	تمك : أديكارب Temik : Aldicarb 2-methyl-2-methyl thio propalo vinox -N-carbamate <chem>CC(C)SC(=O)C=CNC(=O)NC</chem>
أثره المتبقية قصير	سميته عالية للتحييات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ١٧ مللج/كج له تأثير لامن ومعدي ومثبط عكسي للجيزيم له سمية علي الحياة البرية و الطيور والنحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب بقلّة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي خاصة مع ارتفاع الحرارة و الضوء	ميثوميل : لاليت Methomyl: Lannate S-methyl-N-carbamoyl oxy thio-carbamate <chem>CCSC(=O)C=CNC(=O)NC</chem>
أثره المتبقية متوسط	سميته منخفضة للتحييات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ١٣٠٠ مللج/كج له تأثير لامن ومعدي ومثبط عكسي للجيزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٨ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد الي المشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٤٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	أفادكس : تريالات Avadex : Triallate S-(2,3,3-tri chloro allyl) di iso propyl thio carbamate <chem>CC(C)SC(=O)C=C(Cl)C(Cl)C(Cl)C</chem>

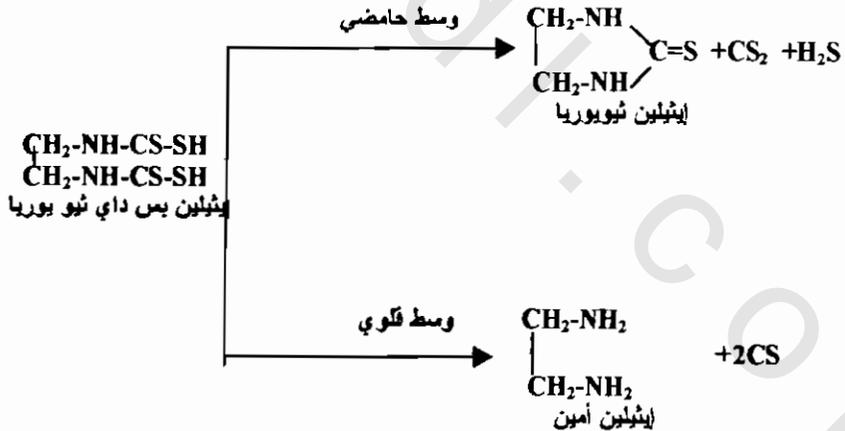
الأثر المتبقي و القراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقي متوسط	<p>سميته متوسطة للتديبات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٦٥٧ ملج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإزيم</p> <p>الحد المسموح يتناوله يوميا ADI هو ٠.٠٠٢</p> <p>الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠.٠٢٥</p> <p>يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد و بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٨٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>أوردام : مولينات</p> <p>Ordam : Molinate S-ethyl-N,N-hexa methylene thio carbamate</p>
أثره المتبقي قصير	<p>سميته منخفضة للتديبات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١١٢٠ ملج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإزيم</p> <p>الحد المسموح يتناوله يوميا ADI هو</p> <p>يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد و بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب في الماء بقله و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>فيرنام: فيرنولات</p> <p>Vernam: Vernolate S-propyl di propyl -thio carbamate</p>
أثره المتبقي متوسط	<p>سميته منخفضة للتديبات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٣٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإزيم</p> <p>الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠٠٤</p> <p>الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz</p> <p>يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد إلى المشتق التأكسدي الثاني سلفون</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>بينثيوكارب : ثيوبنكارب</p> <p>Benthiocarb : Thiobencarb S-(4-chlorobenzyl)- N,N-diethyl thio carbamate</p> <p>$(C_2H_5)_2NCS - PhCH_2$</p>

٣- أفراد عائلة مشتقات حمض الداى ثيوكارباميك
(Di thio carbamic acid derivatives)

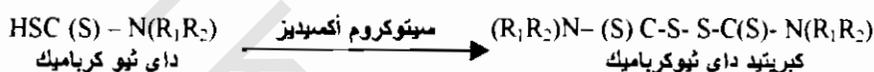
وهى مجموعة من المركبات السامة الكرياماتية من مشتقات حمض الداى ثيوكارباميك و تأخذ التركيبة : (R-S-CS-NR^٢)
وهى مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوسط القلوى وتحلل بالوسط الحامضى مثل أملاح الزنك والنحاس والمنجنيز كحمض الإيثيلين بس داى ثيو كارباميك والشائعة الإستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungal diseases) بالمامسة فتوقف النمو الفطرى (Genostatic action) وتوقف نشاطه الحيوى ولها فعل وقائى ، فتركيب هذه المشتقات المخلبى (Chelating agent) يجعل لها القدرة على الدخول فى التفاعلات مع المعادن (Metals) بسهولة نظرا لوجود مجموعة (S-CS-NR₂) لوجودها بصورة قابلة للتأين :



وحمض إيثيلين بس داى ثيوكارباميك غير ثابت وينهار بسرعة فى الوسط الحامضى إلى إيثيلين ثيووريا بينما فى الوسط القلوى إلى إيثيلين أمين :



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



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

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

وتتدهار حيويًا (Biotransformation : Metabolism) بالكائنات الحية الدقيقة والنبات إلى حمض داي ثيوكارباميك والذي يتفاعل بدوره مع المعادن الحيوية بالجسم كما سبق أو مجاميع الثيولو أو الكبريت أو السلفهيدريل (-SH) بالإنزيمات ، وغالبا ما تتدهار مشتقاته فى مواجهة الظروف البيئية (Environmental conditions) خلال شهر ونصف ، جدول رقم (١٥-٥) .

كما يؤدي طهي (تسخين) المنتجات الغذائية المحتوية على متبقياتا إلى مكونات متطايرة مثل ثاني كبريتيد الكربون (CS₂) وداي هيدروجين سلفيد (H₂S) وداي ميثيل أمين وإثيلين ثيويوريا و الأخيرة مركب ثابت وتدهار فقط بتعرضه لعوامل التحلل الضوئى .

جدول رقم (١٥-٥): أمثلة لبعض أفراد عائلة مشتقات حمض داي ثيو
كارباميك الشائعة الاستخدام

المركب و تركيبه البنائي	معاييرسمية	اثره المتبقي و التراكمي
<p>زينب : دايشين Zineb : Dithan Zink ethylene bis di thio carbamate</p> $\begin{array}{c} S \\ \\ H_2C-NH-C-S \cdots \\ \\ H_2C-NH-C-S \cdots \\ \\ S \end{array} \quad Zn$	<p>سميته منخفضة للتديبات و نوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٨٥٠ ملج/كج له تأثير لامن ويمسب حساسية في الجلد (allergic- asthmatic) ومثبط عكسي للإيزيم و تأثير مطفر (Mutagenic) و تشوهي للجنين (Embryotoxic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٥ الحد المسموح به في المنتجات الغذائية ٠,٦ و الحبوب ١,٠ ينوب بالماء بمعدل ١٠ جزء في المليون و ينوب في معظم المذيبات العضوية خاصة البيرودين ينهار بالوسط الحامضي إلى CS₂</p>	<p>أثره المتبقي طويل</p>
<p>فابام : ميثام Vapam : Metham : Karbation Sod. -N- methyl di thio carbamate</p> $\begin{array}{c} S \\ \\ CH_3NH-C-SNa \end{array}$	<p>سميته متوسطة للتديبات و نوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٤٥٠ ملج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم و له سمية جلدية و مزمنة ضعيفة وله فعل ملهب على الأغشية المخاطية . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٠٥ ينوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و ينوب في الماء بمعدل ٧٧٢٠٠٠ جزء في المليون معظم المذيبات العضوية يتحلل وينهار مائيا إلى CH₃-NCS</p>	<p>أثره المتبقي ضعيف</p>

المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	أثره المتبقّي و التراكمي
<p>ثيوكارب : لارفن Thiocarb : Larvin N,N-[thio bis(methyl thio) carbonyl] bis bis dithio carbamethanimido dithioate</p>	<p>سميته متوسطة للتديبات و نوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالملم ١٦٦ مللج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم و تأثير مطفر (Mutagenic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يذوب بقلّة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p>	<p>أثره المتبقّي متوسط</p>
<p>أنتراكلول : بروبيونيب Antracol : Propioneb</p>	<p>سميته منخفضة للتديبات و نوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالملم ٨٥٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz . لا يذوب في الماء و يذوب في بعض المذيبات العضوية غير ثابت بالتحاليل القلوية و الحامضية</p>	<p>أثره المتبقّي ضعيف</p>
<p>ثيورام : أراسان Thiram : Arasan Bis-(dimethyl thio carbamoyl) disulfide</p> $(CH_3)_2N - \overset{S}{\underset{ }{C}} - S - S - C - N(CH_3)_2$	<p>سميته منخفضة للتديبات و نوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالملم ٨٦٥ مللج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم و له مسمية جلدية (Dermatitis) . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠٠,٥ مستوي الأمان له في المواد الغذائية صفر يذوب في الماء بمعدل ٣٠ مللج/لتر و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل ماليا في الوسط الحامضي أكثر من القلوي كما ينهار بالعوامل المؤكسدة إلى حمض كبريتيك و ثاني أكسيد الكربون ويتحول بالوسط القلوي إلى تتراميثول ثيورام داي سلفيد ثم إلى داي ميثول داي ثيو كربامات</p>	<p>أثره المتبقّي طويل وله فعل تراكمي</p>

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

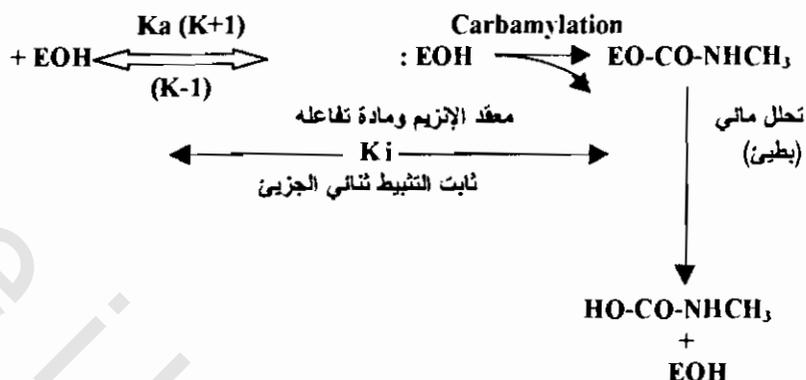
ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف باختلاف التركيبة البنائية للجزيئى فقبعا لتصميم هذه التركيبة تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينية أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمواد مضادة لسمية هذه المركبات وقد تؤدى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية (السمية) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا على وجودها بصورة قابلة للتأين .

ميكانيكية (ألية) فعلها (Mechanism (Mode) of Action)

ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط التثبيطى العالى للإسترات الكرباماتية العضوية لإنزيم الأستيل كولين استيريز والذى يحدث نتيجة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهى مركبات ذات ميل (Affinity : $K_a = K_{+1} / K_{-1}$) منخفض حيث أن تكوين المعقد يكون متصل :

فتحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئى وإرتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون النتيجة تكون جزيئى إنزيمى مكرىم (Carbamylation constant : K_c) وعند حدوث عملية تحليل مائى بعد ذلك تحدث عملية إزالة الكربمة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو (K_3) فينفرد الإنزيم

حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شكل رقم (١-١٥) :

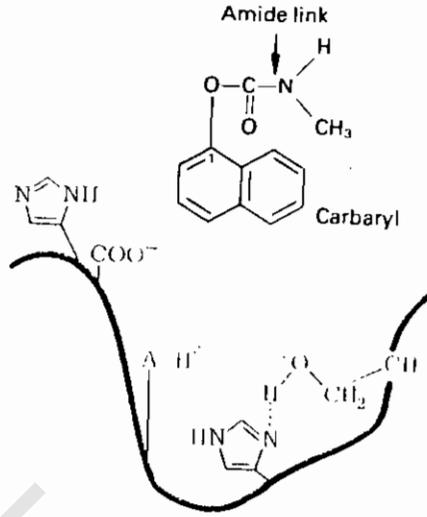


شكل رقم (١-١٥) : خطوات آلية فعل السموم الكارباماتية

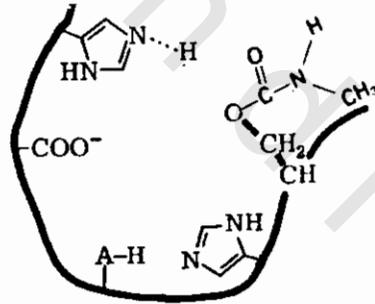
ويلاحظ أن تفاعل الكاربمة تفاعل عكسي (Reversible reaction) وذلك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية والتي كان تفاعل غير عكسي (Irreversible reaction) وهنا يمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون إرتباط جزيئي السم الكارباماتي بالموقعين الإستراتي والأنيوني معا (في حين يكون بالسموم و الملوثات الفوسفورية العضوية يهاجم الموقع الإستراتي فقط حيث يعمل الموقع الأنوني على تحديد نوعية المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) ، شكل رقم (٢-١٥) .

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

حيث أمكن اشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعادلات السابقة من قبل وإن الإختلافات هنا هو الثابت k_3 (خطوة إزالة الاستلة الكاربمة) وتكون المعادلة التجريبية هي:



معقد الإنزيم و المثبط الكارباماتي (Enzyme - Carbamate Inhibitor Complex)



الإنزيم المعرّم (Carbamylated enzyme)

شكل رقم (٢-١٥) : رسم توضيحي بين خطوات تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بمركب كارباماتي عضوي

$$K_3 + -t[K_2 / (I) / Kd + 1] = V_{ss}-V / V_{ss}-V. \text{ لن}$$

و لا تعتمد قيمة (V_{ss}) على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأي قيمة من قيم (I) قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت (K₃) أقل بكثير من (K₂) فإن (V_{ss}) سوف تكون صغيرة جدا .

وبالأخذ في الاعتبار (V₀) والقيم الخاصة ب θ والتي غالبا ما تكون أو % من θ . وبفرض أن V_{ss} : K₃ صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$| I / Kd + 1 | \div K_2 = T / [V \div V_0] \quad \text{لن} = P$$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكراماتية المثبطة والتي لها قيم (K_i) أكبر من ١٠ مول^{-١} / دقيقة^{-١} - ٢٥ م . وفي كثير من التجارب و مع الأخذ في الاعتبار استخدام الحالة الثابتة بحيث $[I] \gg Kd$ و

$(I / K_d + 1) K_2$ وهنا $[I] K_i$ و باستبدال K_i بالمقطع Kd / K_i نحصل على المعادلة التالية :

$$K_3 + K_i (I) t = V_{ss}-V. / V_{ss}-V \quad \text{لن} = Y$$

$$K_s + K_i [I] - = y/t : Y \quad \text{حيث}$$

وبتوقع قيم y / t مقابل $[I]$ نحصل على خط مستقيم ، ميله = K_i وقاطعة هو K_3

وهذه المعادلة تعطي K_3, K_i حيث تقدير قيمة K_3 بتخفيف المثبط ثم يقاس معدل الإسترجاع:

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

$$\text{إذن } tK_3 = V. - V. / \theta$$

حيث : θ هي السرعة قبل التثبط

θ هي السرعة عند بداية الإسترجاع

V هي السرعة عند الإسترجاع في اللحظة (t)

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

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

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

وبتوقع قيم $V_{ss} (V_{ss} - V_0)$ مقابل $I/[I]$ نحصل على خط مستقيم والقاطع $I/[I]$ الذى يعطى - ($Kd/1$)

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

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

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

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

وتعد قيمة الميل (K_a) هى القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإسترات الكرباماتية وطالما أن خطوة الكريمة (K_c) تعتمد لحد كبير على الموائمة فلن عملية الكريمة تحدث بثابت معدل أسرع من المركبات ذات الموائمة المنخفضة (K_a) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة (K_2) مع السموم الفوسفورية متوسطة السرعة (30 / دقيقة) أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة (K_3) فهى بطيئة لأبعد حد و بالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيم K_1 , K_2 , K_3 وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط ($EOHP_x$) لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكرباماتية فإن ثابت الكربمة (K_2) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (١/دقيقة) بالطبع فيبلغ (٠,٠٥ / د) وأيضا ثابت الموائمة (K_a) بطيء وهذه القيم تؤدي لوجود مستويات قليلة من المعقد ($EOH.Cx$) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم (EOC) تحت الظروف العملية ولكن أيضا إذا كان واحد منهم في أي مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط (وليكن بالدياليسيس) أو بالتخفيف العالي أو بالإمرار على السيفادكس فإن الإنزيم يستعيد نشاطه بإنعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكربمة (K_3) والتي تساوى كما سبق (٠,٠٥ / د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكربمة وهي ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه في عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعي أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط في صورة ($EOH - Cx$) للعكسية وبعض جزيئات الأتزم المكربم تكون في صورة (EOC) ولكونه يوجد في صورة عكسية فإن تقدير التثبيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة في التقدير وميلها للإنزيم فإذا استخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظي عالي 10^{-1} مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم في المعقد المثبط ($EOH.Cx$) وعليه ينعكس التثبيط وذلك راجع إلى جزيئات (EOC) أما إذا استخدمت تركيزات منخفضة 10^{-6} مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالي مثل خلايا إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكربمة (EOC) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتثبيط الملاحظ .

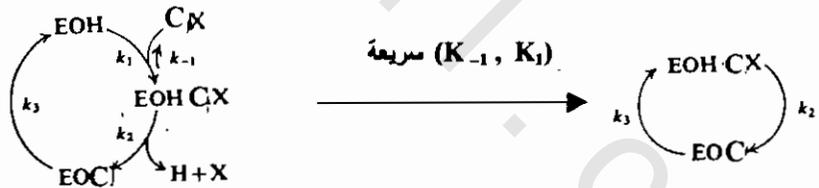
ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكير بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة ($EOH.Cx$) حيث أن الإنزيم المكربم (EOC) لا يحدث لها إزالة بالتحليل المائي ليعطى زيادة في الإنزيم الأساسي ، ولذا فالإنزيم المكربم (تفاعل المكربمة) يظهر علي أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر في هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرباماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الاختلاف

هنا يكون في كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

- تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذي يشير لإعتمادة على الوقت فإذا استخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فإن وجود المعقد (EOH.CX) يمكن تتبعه فهذا المعقد العكسي المتكون وغالبا لحظى يعنى أن (K_1) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K_2) يمكن قياسها.
- لأن قياس ثابت معدل التثبيت الكلى (K_2) نادر ما يواجهه بسبب عاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعية إعاقة تكوين المعقد (EOH.CX) المتكون فيبدأ الإنزيم فى الإستعادة بإزالة الكربمة وفى حالة إزالة الكربمة (K_3) التى فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فى خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كربمته .

ت- والعامل الثانى هى خطوة الكربمة الكلية لا تحدث من الوجهة العملية ولشرح هذه النقطة سوف نعتبر الحالة التى تكون عندها تركيز المثبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (K_a) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكربمة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن (K_{-1}, K_1) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما بالشكل التالى رقم (١٥-٣).



شكل رقم (١٥-٣) : نظام ثوابت آلية الكربمة

وعند تساوى المعدلات الحقيقية

$$K_3 = K_2$$

$$(EOC) K_3 = K_2 (EOH \cdot Cx)$$

$$(K_3) 20 = (K_2)$$

وعمليا وجد أن

وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH \cdot Cx) 20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالي ٩٥% من الإنزيم المكربم و ٥% من الإنزيم فى صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن الفوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن (K_3) تكون أكثر بطيء . والتثبيط الكيراماتى والمقاس بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالى لدرجة أن معقد الإنزيم و مادة تفاعله $(EOH - Cx)$ تتعكس و لا يكمل سيرة وليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتران بين المثبيط والإنزيم ويمثل حالة أتران ثابتة أصلية لأن الكيرامات تخزن تتدرجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فإن كل الكيرامات سوف تخرب وتفق كل جزئيات الإنزيم .

وبتحليل الإتحدار لمجموعة إستبدالات مركب فينيل ميثيل كيرامات ثم الحصول على المعادلة التالية للنشاط المضاد للإنزيم بالإستبدال فى الوضع بارا والذى أعطى أحسن توقيع للنتائج :

r	s	n	للاستبدال أورثو:
٠,٩٦٢	٠,٤٩٤	٧	لو $I_{50}/1 = Es^3,895 + 2,799 + \pi 4,246 + \delta 2,542$
			للاستبدال ميتا :
٠,٨٤٥	٠,٥٠٨	٣٠	لو $I_{50}/1 = Es^3,895 + ٠,٧١٤ + \pi ٤,٦١٨ + \delta ١,٤٠٥$
			للاستبدال بارا :
٠,٨٣٩	٠,٣٩٩	٢٣	لو $I_{50}/1 = Es^3,895 + ٠,٧١٤ + \pi ٤,٤٨٦ + \delta ٠,٨٦٨$

وتظهر المعادلات الارتباط الهيدروفوبى (π) والنشاط الكيمىائى الإليكتروتى (δ) يلعبا دورهما الكبير فى التثبيط حيث كان تأثير الارتباط الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكترونى ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والارتباط الهيدروفوبى فى تثبيط الإنزيم .

• فى حالة الإستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى $(E S)$ يعزى

إليه التثبيط كذلك وجد التأثير الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإليكتروني وبدا يكون التداخل الهيدروفوبي أهم من النشاط الكيميائي في التثبيط .

• ففي حالة الإستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الإستبدال بالحلقة والمؤدى لإنفراد إليكترونات للجزئى (أى الأستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدى لزيادة النشاط المناهض للإنزيم .

وبالتحليل المتتابع لإستبدال وحيد للمشتق ميتا و بارا ثم تحليلها معا فأعطت العلاقة :

$$\log k_{20}/k_1 = \pi \cdot 0.65 - \delta \cdot 0.95 + 1 \times 3.50 \quad n = 53 \quad s = 0.415 \quad r = 0.813$$

حيث (%) هي الموضع و القيمة ١,٠ ترجع للمشابه ميتا ، والقيمة صفر ترجع للمشابه بارا فوجد أن (π) أكثر معنوية عن (δ) ، لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الإرتباط الهيدروفوبي .

والجدول التالى بين ثوابت حركية (كينيتيكية) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط (K_1) تقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتى الموائمة والكريمة (K_a, K_2) ، أما ثابت الموائمة (K_a) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية) و ثابت الكريمة (K_2) يقيس مدى مساهمة الكريمة وبوضوح فإن الإختلاف فى الجهد يرجع بالطبع للإختلافات فى الميل فقيمة (K_2) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكريمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هي المؤثرة على ثابت الميل (K_a) وليست قدرة الكريمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط كما موضح بالجدول التالى رقم (١٥-٦) .

جدول رقم (١٥-٦) : بعض الثوابت لمركب ميثيل و داي ميثيل فينيل
كربامات كميثبات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين) //
م ٣٨

K_2 د ^{-١}	K_a	$K_a/K_2 = K_i$ د ^{-١} مول ^{-١}	الإستبدال في الموضع أورثو
١,٦	$٢ \cdot ١٠ \times ٣,٩$	$١٠ \times ٥,٤$	فينيل ميثيل كارباميت
١,٤	$٦ \cdot ١٠ \times ٣,٤$	$١٠ \times ٤,١$	٣-٥ داي أيزو بروبييل فينيل
١,٠٥	$٥ \cdot ١٠ \times ١,٥$	$٥ \cdot ١٠ \times ١,١$	أيزو بروبيكس فينيل
١,٢	$٥ \cdot ١٠ \times ٦,٧$	$١٠ \times ١,٩$	٤-ميثيل ثيو - ٣-٥ داي ميثيل فينيل
١,٣	$٥ \cdot ١٠ \times ١,١$	$٥ \cdot ١٠ \times ١,٣$	كارباريل
٠,٢٢	$٣ \cdot ١٠ \times ١,٥$	$٢ \cdot ١٠ \times ١,٥$	فينيل داي ميثيل كاربامات
٠,٧٥	$٥ \cdot ١٠ \times ٥,٨$	$٤ \cdot ١٠ \times ١,٣$	٣-٥ داي أيزو بروبييل فينيل
٢,٤	$٥ \cdot ١٠ \times ٩,٣$	$٤ \cdot ١٠ \times ٢,٦$	١-٢-٢ فينيل (كارباريل)
١,٣	$٦ \cdot ١٠ \times ٨$	$٥ \cdot ١٠ \times ١,٦$	١-أيزو بروبييل - ٣-ميثيل - ٥-بيرازوليل (أيزولات)

وبالرغم من أن الاختلافات في مقدرة المعقد تحسب للاختلاف في الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكربم لأن صيغة المعقد تتعكس بواسطة زيادة ضخمة في مادة التفاعل المستخدمة باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل ($10^{-١٠}$ مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن أن تكون نسبتها المئوية كبيرة من التثبيط الكلي :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع استخدام تركيز مثبط (K_a) فإن $1,1 \times 10^{-١٠}$ مول من الكارباريل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثواني فإن ٥٠% من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكربم .

ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة باستخدام تركيزات من المثبط أقل من (k_a) أو تزيد قليلا

فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائي الجزيئي :



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



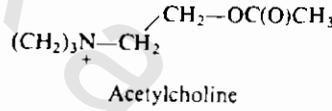
وكثير من الإختلافات في المركب Cx مثل طبيعة المجموعة (x) والتي لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالي نيوكليوفيلي فإذا اعتبرت مجموعة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلي فأنها ستكون ملائمة للجدول السابق ، وبالتالي فإستبدالها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

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

ودعنا الآن وبإختصار نعتبر أن العلاقة بين التركيب الكيميائي للكربامات ونشاطها المناهض للإنزيم والتي تتضمن عمل الباحثين فوكوتو و ميتكالف ($Fukuto \& Metcalf$) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمة النسبية : ثابت معدل تفاعل التثبيط (KI) و معدل ثابت التفاعل ولأن الميل

وبينما هي إحدى المكونات الوحيدة للمعدل (Ki) ، فالمتغير الأولى في الاختلاف في ثابت معدل التثبيط (ki) هو استخدامهم المناسب وبالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذي لوحظ في الصورة المكربمة وليست المعقد (EOH) (Cx). كما أقتراح في مصطلح الميل حيث يمكن تخصيص ما أشار إليه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقع الغير مكمل أو متمم للكراميت للإنزيم هو الإحتياجات الساندة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونية والتي هي أكثر أهمية بالنسبة للفوسفات العضوية عن أهمية العوامل الفراغية.

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



فمن الواضح أنه بالرغم من غياب احتمالات الربط الكولمبية (Coulombic) بالمركب الثاني (٢) فإن الفراغنة متماثلة مع الأستيل كولين والتي تساعد في إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحملة لأن القوى الهيدروفوبية لها أهميتها في ارتباط المجاميع مثل $[-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]$ ، $[-\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ للموقع الأنيوني .

والنتابع لأهمية هذه القوى هو :

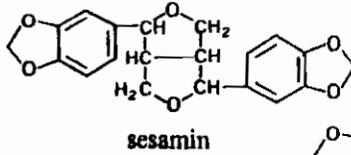
• ففي حالة الميثيل فينيل كراميت تتأكل عند أى موقع وترتيب إجتيازها هو

ترت بيوتيل = أيسوبروبيل < إيثيل < ميثيل < غير مستبدل

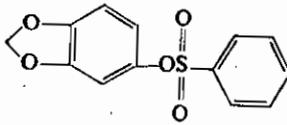
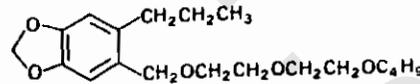
وفي أية مركبات فإن الإستبدال ميتا يكون الأمتل من حيث مكان الإستبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبييل حيث يكون معدل الفعل المناهض للإنزيم صفر : ١ ، ٢٠٠ P I

- وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسي الفينيل محل الألكيل فإن الموضع أورثو يكون الأمتل وبالنسبة لمشتقات الأيزوبروبييل فإن الإحلال أورثو يكون ١٤٥ ، ميتا يكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا ما كان محل الارتباط لجزء الألكيل في الألكوكسي في الموضع ميتا للكارباريل.
- والإنزيم المكريم سريع الإستعادة التلقائية : الإستشفاء (Recovery) عندما تكون (x) مجموعة بارا نيترو ، وعليه فمن الأهمية بمكان هو ثبات المركب ليظل بشكل معقد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره السام وكما زاد تركيز المعقد الإنزيمي المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزئي المركب السام يوجد على سطح الإنزيم وكما طال الزمن وزاد التركيز المثبط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

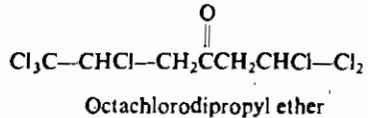
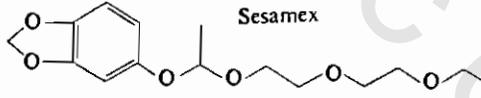
أ- نشاط جزئي السم في تثبيط الإنزيم
ب- هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللة بالجسم (Carbamic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزئي داخل الجسم وإبطال مفعول نظام ققد السمية .



piperonyl butoxide



3,4-Methylenedioxyphenyl benzenesulfonate



وباستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل (ka) وثابت الكربمة (K_2) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكرباميتي المسبب للسمية وهي خطوة بطيئة في تحولها للصورة المثبطة (EOC) في حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية هي المسببة للسمية. ويعبر Main عن الأتزان الأول بثابت الميل (K_a) والمعتمد أساسا على الموائمة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أي خطوة ويعبر عن ثابت الأتزان الثاني بثابت الكربمة (K_c : Carbonylation constant) أما العالم Aldridge فيعبر عن جزئي المركب السام وجزئي الإنزيم يتحدا ويكونا جزئي الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر (EP) وبالتالي لا يهتم خطوة الأتزان الأول فعند حساب ثابت الفسفرة (K_p : Phosphorylation Constant) وجد أنه ليس هو الأساس في سميته الكربامات، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف في السمية ولكنها ذات ثابت (K_2) متساوي لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكربامات وعليه فليس لقيمة (K_2) أساس للسمية. فإذا كان الأتزان الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم، أما إذا كان بطيء فإن المركب يعتبر ضعيف، كما أنه لا بد من توافر شكل فراغي معين ينتج الموائمة بين جزئي السم والإنزيم لكي يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم، فالمركب سريع الإتحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية.

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

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

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

$$i / K_2 + 1 / K_i = i/p$$

- والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتثبيط التنافسي والغير تنافسي وعلى ذلك فثابت التثبيط (K_i) يساوي ثابت الميل (K_a) في نظرية العالم Main

• وعند دراسة العلاقة بين ثابت التثبيط (k_i) وقيمة ثابت هامت (δ) وجد أن :

- أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات ($-I$) لها قيمة موجبة (δ^+) وقيمته منخفضة لثابت التثبيط (K_i)
 ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات ($+I$): لها قيمة سالبة (δ^-) وقيمته مرتفعة لثابت التثبيط (K_i) فيزداد التثبيط .

• وحيث أن ثابت معدل الارتباط (K_i) هي ثابت يعتمد على العاملين (E) (I)



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

$$K_i / k_i = [E] [I] / [EI] = K_i$$

فكلما زادت قيمة K_i كلما زاد التثبيط والعكس صحيح والمعتقد أن الإنزيم المثبط $[EI]$ تتكون مرة واحدة وبسرعة (K_1) وتتحلل مرتين :
 - مرة إلى $[EI]$ وبسرعة (K_2) .
 - مرة إلى $[E] [I]$ وبسرعة (K_3)
 وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة ومن هنا ميخائيلس في الصورة :

$$\text{سرعة الاختفاء} / \text{سرعة التكوين} = K_2 + K_3 / K_1$$

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

$$\text{وبما أن } K / K_3 + K_2 = 1 / K_m$$

$$\text{إذن } 1 / K_2 = 1 / K_m$$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أي أن قيمة (K_1) كبيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية .

وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة أي أن قيمة (K_2) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .

$$\text{إذن المواثمة (Affinity) = ثابت الميل} = 1 / K_m$$

والجدول التالي يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكارباماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (١٥-٧): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكارباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الكارباماتية العضوية	السموم الفوسفورية العضوية
<ul style="list-style-type: none"> تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (دقائق) العامل المهم في التثبيط هو فترة تثبيط جزيئي المثبط على سطح الإنزيم النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة LD₅₀ تفاعل الكربمة غالبا ما يكون عكسي التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي والأنيونى تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل 	<ul style="list-style-type: none"> تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (ساعات - أيام) العامل المهم في التثبيط هو إعادة تنشيط ذرة الفوسفور النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسي التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجى فقط لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل