مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 22 (8) 2017
ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

التأثيرات الوراثية الخلوية للفيوماجيلين في ذكور الفئران

وجدي صبيح صادق[1] ، أسعد عبد الواحد بدر[2] ، يزن علي طه[1]

[1] قسم علوم حياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2]قسم علوم حياة ، كلية العلوم ، جامعة دهوك ، دهوك ، العراق

الملخص

تم تقيم التأثيرات الوراثية الخلوية للفيوماجيلين باستخدام معامل الانقسام الميتوزيMI والزيغ في كروموسومات الطور الاستوائي في خلايا نقي العظمCA في الفئران البيض. وقد تم إعطاء الفئران جرعات فموية من الفيوماجيلين بتركيز (10 ،15و20) kg\mg من وزن جسم بشكل متكرر كل 24 ساعة ولمدة سبعة ايام متتالية, كما تم اعطاء مجموعة السيطرة السالبة محلول سكري 50% وبالطريقة نفسها. اما مجموعة السيطرة الموجبة فقد تم اعطاؤها جرعة واحدة 20 ملغم\كغم وزن الجسم من العقار Methotrexate بطريقة الحقن داخل الخلب. تسببت الجرعات التجريبية الثلاثة 10, 15 و 20 ملغم\كغم. وزن جسم من الفيوماجيلين بانخفاض معنوي في متوسط معامل الانقسام (3.90 ± 0.29, 3.60 ± 1.80 و 2.90 ± 0.18) على التوالي مقارنة مع(7.10 ± 0.29) بالنسبة الى مجموعة السيطرة السالبة، ونتج عن الجرعات المتوسطة والكبيرة15 و 20 kg\mg من الفيوماجيلين إلى زيادة معنوية في الزيغ الكروموسومي الكلي في خلايا نقي العظم في فئران المجموعتين المذكورة (9.00 ± 0.92 و 17.20 ± 1.42) على التوالي مقارنة مع(6.00 ± 0.83) بالنسبة للسيطرة السالبة. أظهرت هذه النتائج الفعل السمي الوراثي والخلوي للفيوماجيلين خاصة في حدود الجرعات المتوسطة والكبيرة المدروسة.

الكلمات المفتاحية: وراثة خلوية– فيوماجيلين– فأر– MI معامل الانقسام الميتوزي– الزيغ الكروموسومي

المقدمة

إن الفيوماجيلين هو مضاد حيوي مشتق من فطر -*Aspergillus fumigatus* وصيغته الجزيئية C26H34O7 ويظهر بشكل باودر اصفر. له فعالية كبيرة في كبح *Microsporidiosis & Cryptosporidiosi* التي سببها *Enterocytozoonbieneusi* والتي يمكن ان تكون قاتلة في حالة الاشخاص المصابين بفيروس التهاب الكبد HIV [**2,1**] وبسبب فعاليته العالية كمضاد حيوي فانه يستخدم بشكل واسع في الطب البيطري ضد *Microsporidiosis* التي تصيب النحل والاسماك[**6,5,4,3**]. يؤثر الفيوماجيلين على الأطوار المتكاثرة للطفيلي داخل معدة النحل وليس له تأثير على السبورات لذا فانه لا يستأصل المرض نهائيا إلا بعد 2 أو 3 سنوات من العلاج . واذا استعمل هذا الدواء خلال جني الرحيق يوصى بعدم استخدام العسل للاستهلاك البشري لبقاء آثار من الدواء فيه[**7**]. ان هذا المضاد ثابت في العسل[**8**]. حيث تم الكشف عنه بعد حفظه بدرجة 80^0C لمدة 35 يوم [**9**] وان خلطه مع الشراب فعال جدا في كبح الـ*Nosema* في مستعمرات نحل العسل, الا انه غير فعال ضد السبورات الساكنة من *Nosema apis* او *Nosema ceranae*.

وتم اكتشاف بعض التأثيرات المضاد بعد معالجة *Nosema apis* التي تصيب النحل, تم ملاحظة كثافة للالكترونات في حشوة المايتوكوندريا وابعاد المايتوكوندريا معدومة عند مقارنتها مع نحل غير معامل [**10**] .

للفيوماجيلين تأثير على الحبيبات الافرازية في غدد الـ hypopharyngeal للنحل التي ازدادت, وله تركيب منتظم ظهر واضحا في تغيرات الفعالية الافرازية للغدد المذكورة. وقد أثبت ان الفيوماجيلين تسبب في زيادة هلاك النحل وكذلك عدد من الفطريات [**11**] ، وقد ظهرت فعاليته العالية ضد الالتهابات المزمنة *Enterocytozoonbieneuis* وإصابات مرضى النقص المناعي[**1**]. وللمزيد من الأمان يجب تحسين النماذج العلاجية بشكل ملحوظ لنتفادى الآثار الجانبية[**2**].

اظهرت الدراسات التي قام بها[**12**] "ان تعرض الخلايا اللمفاوية في المزرعة الى تراكيز منخفضة من للفيوماجيلين يتسبب في انخفاض كبير في قدرة الخلايا اللمفاوية على التكاثر". وعند تقييم التأثير الوراثي الخلوي للفيوماجيلين في مزارع الخلايا اللمفاوية للإنسان باستخدام اختبارات الورا ثة الخلوية تبين وجود ارتفاع في تكرار حدوث تبادل للكروماتيدات الشقيقة SCEs,ويعد ذلك مؤشرا" للسمية الخلوية والسمية الوراثية للفيوماجيلين وهذا يقود لافتراض أنه يشكل خطرا" على النحالين ومستهلكي العسل الذي تنتجه الطوائف المعاملة بالمضاد الحيوي المذكور.

كما تتوفر بيانات كافية حول الآثار السمية الوراثية للفيوماجيلين في داخل الجسم الحي معتمدة الى حد كبير على جرعة الفيوماجيلين. "ويبدو ان للفيوماجيلين تفاعلات مع العوامل الداخلية والخارجية للجسم"[**14,13**] ولكل ما ذكر أعلاه هناك أسباب مقبولة لاختبار الآثار السمية للفيوماجيلين في داخل الجسم الحي وخارجه.

وتهدف الدراسة الحالية تقييم التأثيرات السمية الخلوية والوراثية للفيوماجيلين في الفئران البيض داخل الجسم الحي.

المواد وطرائق العمل

أجريت الدراسة الحالية لاختبار التأثيرات الوراثية والخلوية للفيوماجيلين بدلالة التغيرات الكروموسومية CAS ومعامل الانقسام MI وبالجرعات التالية 10 ، 15، 20 kg\mg من وزن الجسم. ولان

الفيوماجيلين لايذوب في الماء بسهولة تم إضافة كمية صغيرة من الماء ($32\text{-}35^0C$) إلى المسحوق حتى تتحول إلى عجينة ثم أضيف أليه محلول سكري 1:1 تدريجيا وقد استخدم المحلول خلال سبعة أيام متتالية. تم أخذ 30 فأر قسمت الفئران الى خمسة مجاميع ثلاثة مجموعات عوملت بالفيوماجيلين عن طريق التجريع الفموي اما المجموعة الرابعة تركت كسيطرة سالبة عوملت بالمحلول السكري 1:1 فقط عن طريق الفم والمجموعة الخامسة عدت كسيطرة موجبة حيث عوملت مع الميثوتركسيت kg\mg20 Methotrexate بالتجريع الفموي ايضا وهو كلاستوجين, كل مجموعه تألفت من ستة حيوانات بعمر ستة أشهر من ذكور الفئران بوزن ما يقارب 3g أويت الحيوانات تحت ظروف غير متغيرة بفترات 12/12 ضوء – ظلام تحت درجة حرارة ثابتة (21^0C) مع حرية الحصول على الطعام والماء. بعد انتهاء فترة المعاملة 7 يوم قتلت الحيوانات وشرحت واستخرج خلايا نخاع العظم التي تحوي الكروموسومات وفقا لطريقة [**15**] المعدلة من قبل[**16**] ثم صبغت الشرائح الزجاجية بصبغة كمزا (Sigma Chemical Co., st. Louis, Mo). ان معامل الانقسام قد تحدد في 1000خلية لكل معالجة . التحليل الإحصائي تم بتطبيق اختبار تحليل التباين ANOVA واختبار t.

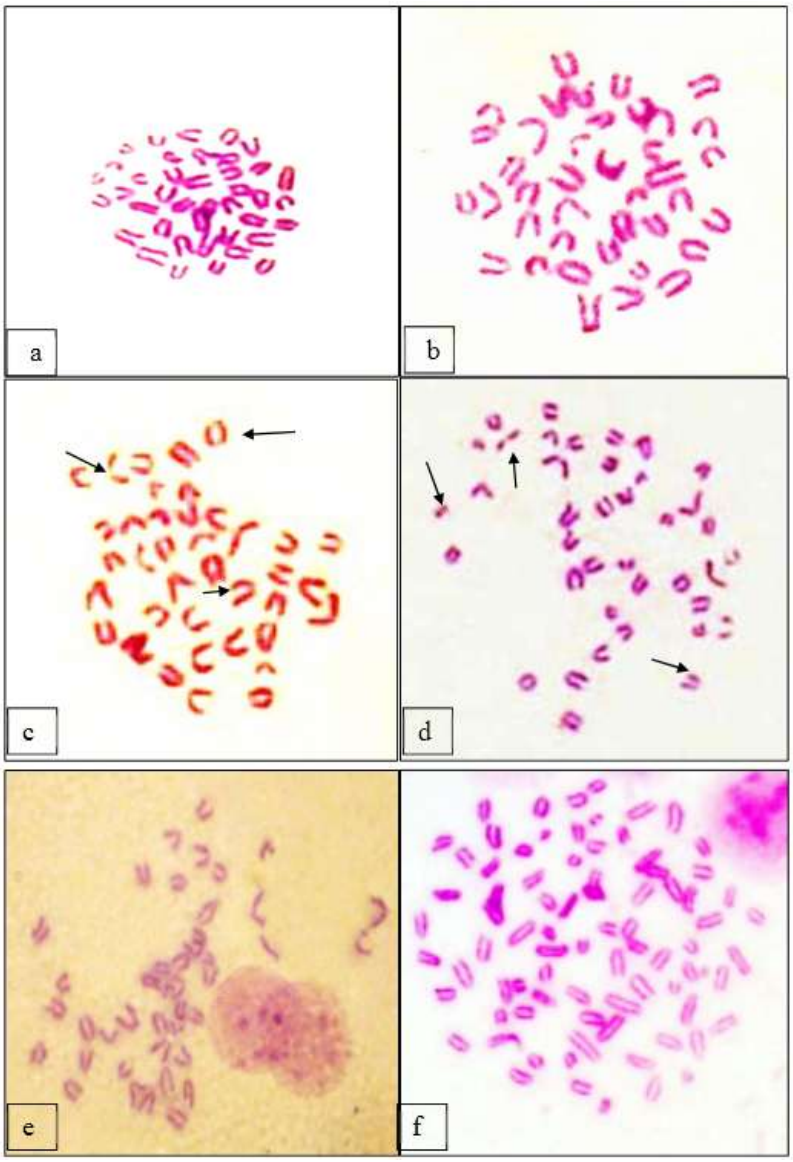
النتائج

تم تحليل نتائج دراسة التأثيرات الوراثية الخلوية للفيوماجيلين في خلايا نقي العظم في الفئران البيض، بدلالة معامل الانقسام (MI) والتشوهات الكروموسومية العددية (CNA) والتركيبية (CSA). أحدثت جرعات الاختبار kg\mg20,15,10 من وزن الجسم من الفيوماجيلين انخفاضا واضحا ($p<0.001$) في معامل الانقسام الخيطي حيث بلغ متوسط الجرعات (3.9 ± 0.29 , 3.6 ± 1.8 , 2.9 ± 0.18) على التوالي مقارنة بالسيطرة السالبة (7.1±0.29) (جدول 1).

الجدول (1) : متوسط ± الخطأ القياسي لمعامل الانقسام الخيطي في خلايا نقي العظم للفئران البيض بعد المعاملة بالفيوماجيلين kg\mg(20,15,10).

معاملة / جرعة	عدد الحيوانات	عدد الخلايا المفحوصة	معامل الانقسام الخيطي متوسط ± الخطأ القياسي
محلول سكري 1:1	**5**	**1000**	0.29 ± 7.1
ميثوتركسيت 20 mg/kg	**5**	**1000**	** 0.25 ± 4.8
فيوماجيلين 10mg/kg	**5**	**1000**	** 0.29 ± 3.9
فيوماجيلين 15 mg/kg	**5**	**1000**	** 1.8 ± 3.6
فيوماجيلين 20 mg/kg	**5**	**1000**	** 0.18 ± 2.9

**معنوي عند مستوى $p < 0.01$ (t-test)



شكل(1.4) يوضح التشوهات الكروموسومية لخلايا نخاع العظم في الفئران البيض بعد المعاملة بالفيوماجيلين ويظهر فيه a.b-فرشات كروموسومية اعتيادية بدون تشوهات c- فجوة وكسر وحلقة d- شظايا وفجوات وحذف e- تعدد مجموعي غير كامل f- تعدد مجموعي كامل

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان للفيوماجلين القابلية على حث التشوهات التركيبية والعددية للكروموسومات(جدول2). وعند الجرعة الأقل kg\mg10 لم يبدى الفيوماجيلين أي تأثير على الزيغ الكروموسومي التركيبي في خلايا نقي العظم في الفئران وان متوسط الزيغ مع الفجوات وبدون الفجوات بقيت مشابهة للأعداد في السيطرة السالبة وكان نفس الشيء بالنسبة للشذوذ الكروموسومي العددي لكل من البوليبلويدي polyploidy (التعدد المجموعي الكروموسومي الكامل الزيادة في مجاميع الكروموسومات) والانيوبلويدي aneuploidy (التعدد المجموعي غير الكامل الناقص الزيادة في كروموسوم واحد او اثنين) (الجدول 2). وقد لوحظت الزيادة المعنوية في تكرار التشوهات العددية للكروموسومات (aneuploidy و polyploidy) في كل من الجرعة (kg\mg(20,15 وزن جسم من الفيوماجيلين مقارنة بالسيطرة السالبة(جدول 2)، وكان للفيوماجيلين المجرع للفئران بجرعة مقدارها (kg\mg20) وزن جسم بعد سبعة أيام متتالية نتائج واضحة على تزايد التشوهات العددية والتركيبية للكروموسومات, وقد ارتفع معدل عدد التشوهات العددية للكروموسومات لكل من aneuploidy و polyploidy بصورة لايستهان بها حيث بلغ متوسط aneuoploidy (0.31±3.0) ومتوسطpolyploidy (0.74± 4.6) مقارنة بالسيطرة السالبة (0.31 ±1.0 , 1.4 ± 0.50)على التوالي (جدول 2).

جدول (2) : المتوسط ± الخطأ القياسي للتشوهات التركيبية والعددية لكروموسومات خلايا نقي العظم في الفئران البيض بعد المعاملة بالفيوماجيلين

معاملة /جرعة ملغم /كغم وزن جسم	عدد الحيوانات	عدد الفرشات	معدل الشذوذ التركيبي مع الفجوات متوسط ± الخطأ القياسي	معدل الشذوذ التركيبي بدون فجوات متوسط ± الخطأ القياسي	التغيرات العددية (تعدد مجموعي ناقص) aneuploidy متوسط ± الخطأ القياسي	التغيرات العددية (تعدد مجموعي كامل) polyploidy متوسط ± الخطأ القياسي
السيطرة السالبة محلول سكري 1:1	5	500	1.09 ± 8.0	0.83 ± 6.0	0.31 ± 1.0	0.50 ± 1.4
السيطرة الموجبة الميثوتركسيت 20 Mg/kg	5	500	**2.65 ± 37.4	** 26.8± 2.03	**0.50 ±4.4	**0.67 ± 6.6
الفيوماجيلين 10 Mg/kg	5	500	1.06 ± 9.8	0.92 ± 7.4	0.20 ± 1.2	0.37 ± 1.8
الفيوماجيلين 15 Mg/kg	5	500	** 1.06 ± 12.8	0.92 ± 9.0 **	0.37 ± 1.8	0.50 ± 2.6
الفيوماجيلين 20 Mg/kg	5	500	**1.86 ± 22.6	1.42 ± 17.2 **	* 0.31 ± 3.0	* 0.74 ± 4.6

* معنوي عند مستوى0.005> p (t-test)

** معنوي عند مستوى 0.001> p (t-test)

وكان معدل التشوهات التركيبية (مع الفجوات وبدون الفجوات) للكروموسومات أكثر بصورة ملحوظة مقارنة بالسيطرة السالبة في الجرعة العالية والمتوسطة للفيوماجيلين حيث بلغ متوسط الشذوذ التركيبي مع الفجوات للجرعتين (15, 20) ملغم/كغم وزن جسم فيوماجيلين (12.8± 1.06 و 22.6± 1.86) على التوالي مقارنة بالسيطرة السالبة (8.0 ± 1.09) وبدون الفجوات (9.0 ± 0.92 و 17.2 ± 1.42) على التوالي مقارنة بالسيطرة السالبة (6.0± 0.83) (الجدول2). أظهرت نتائج الدراسة الحالية قابلية الفيوماجيلين على حث كل من التشوهات التركيبية والعددية للكروموسومات في خلايا نقي العظم في الفئران البيض بالإضافة الى قدرته على أحداث انخفاض واضح في معامل الانقسام الخيطي لخلايا نخاع العظم وهذا يدل على الفعل السمي الخلوي والوراثي للفيوماجيلين وخاصة عند الجرعة العالية والمتوسطة منه (جدول1 و جدول2).

المناقشة

في الدراسة الحالية جرت مراقبة MI و CA في خلايا نقي العظم لفئران albino المعاملة بجرعات من الفيوماجيلين (10، 15، 20 kg\mg) من وزن الجسم وقد أظهرت أن جميع الجرعات التجريبية أحدثت انخفاضا بارزا (p<0.001) في MI مقارنة مع السيطرة السالبة وكما كان متوقعا، فقد نتج عن العلاج بالميثوتركسيت إنخفاض في MI وكانت هذه النتائج متطابقة مع نتائج الكثير من الباحثين الذين اختبروا التأثيرات الوراثية للفيوماجيلين[**19,18,17**].

أن الفيوماجيلين يشل أو يعمل على عدم فعالية الأنزيم Metap2 ويزيل الميثونين N النهائي في اغلب البروتينات المشتركة في تنظيم دورة الخلية كجزء من عملية الترجمة وهكذا فان تأثيرها المانع ينتج عنه ايقاف دورة الخلية وموت الخلية المبرمج[**20**], هذا ما يفسر التأثيرات الخلوية والوراثية للفيوماجيلين.

أن هذه النتائج نقطة البداية للتصميم المنطقي لمثيلات الفيوماجيلين الجديدة مع تأثيرات جانبية اقل [**20**]تشير نتائج الدراسة الحالية إلى قابلية الفيوماجيلين عند الجرعات العالية على إحداث تشوهات تركيبية وعددية للكروموسومات في الجسم الحي.

سببت أعلى جرعة اختبار (kg\mg20) وزن الجسم فيوماجيلين زيادة في تكاثر aneuploidy و polyploidy، الفجوات، الكسور والشظايا، الحذف, الانتقالات, الحلقة (p<0.001) (زيادة مع الفجوات وبدون الفجوات) تتفق هذه النتائج مع النتائج السابقة في الجسم الحي [**12**] بالرغم من أن جرعات الفيوماجيلين المختبرة من قبله كانت أعلى بكثير (25 , 50 , 75 kg\mg) وزن جسم من تلك التي قيد الدراسة (10 , 15 , 20 kg\mg) وزن جسم, تظهر النتائج المتحققة داخل الجسم الحي(in vivo) الزيغ الكروموسومي لخلايا نخاع العظم للفئران وتتفق مع النتائج المتحققة خارج الجسم الحي[**23,22,21**] والتي تزعم ان المعاملة بالفيوماجيلين تزيد من الزيغ الكروموسومي التركيبي.

في الحقيقة لم تظهر الابحاث خارج الجسم الحي على الفيوماجيلين إشارات لاحتمال سميتها في اختبار *Salmonella* باستخدام أنواع *Salmonella typhimurium* (TA 98 ,TA 100,TA 1535,TA1538) [**26,25,24**]، بينما أظهرت الخلايا اللمفاوية للإنسان بوجود سلفات dicyclohexylamine5 24 ساعة زيادة كبيرة في الزيغ الكروموسومي المعتمد على الجرعة المستعملة من الفيوماجيلين.

وقد بين برنامج علم السموم الوطني (2006a,b) الاثار السمية الوراثية للـ dicyclohexylaminenitrate في اختبار *السالمونيلا* [**28,27**] ، وهناك بعض البيانات عن الآثار السمية الوراثية في عمليات الايض

الثانوية (gliotoxin and rerruculogen) من *Aspergillus-Fumigatus* حيث ان الفيوماجيلين مشتق من عندها.

نتائج ابحاثنا اظهرت بوضوح زيادة في التشوهات الكروموسومية الناجمة عن الفيوماجيلين وخصوصا في جرعة kg\mg20 وهذا يتطابق مع [**23**]. بالرغم من انه ليس هناك معلومات نعتمد عليها فيما يتعلق بمستويات بقايا الفيوماجيلين في الطعام عدا تلك التي ذكرها [**29,23**]ألا أن نتائجنا المتعلقة بتزايد ظهور الزيغ الكروموسومي التركيبي مع الفجوات وبدون الفجوات (الكسور والشظايا ، الانتقالات, الحذف, الحلقة) و الزيغ الكروموسومي العددي (البلوليبلويدي و الانيوبلويدي) بواسطة الفيوماجيلين حدثت نتيجة بقايا الفيوماجيلين في الطعام الذي قد يكون له تأثيرات سمية قد تزيد من مخاطر الانحراف الكروموسومي[**12,30**] و [**31,13**] .

بالإضافة إلى أن مربي النحل معرضين مهنيا للفيوماجيلين وقد يكون أيضا معرضين لمخاطر السمية. هناك ضرورة ملحة لتعليمهم اجباريا فيما يتعلق بصحة المستهلكين ونفس الاهمية تعطى للمرضى الذين يتعالجون بالفيوماجيلين ضد *Microsporidia* ، ويجب القيام بدراسات إضافية حول التأثيرات الضارة بالفيوماجيلين لكي نحصل على كل البيانات الضرورية وتحديد الحد الأدنى لبقايا هذه المادة. إلا ان النتائج التي توصلنا اليها يجب عدم اغفالها على كل حال.

المصادر

1. Molina, J.M., Goguel, J., Sarfati, C., Michiels, J.F., Desportes Livagel, I. and S. Balkan (2000). Trial of oral fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis in patients with HIV infection. AIDS, 14, 1341-1348.
2. Conteas, C.N., Berlin O.G., Ash, L.R., and Pruthi, J.S. (2000). Therapy for human gastrointestinal microsporidiosis. Am. J. Trip. Med. Hyg. 63, 121-127.
3. Morris, D.J., Adams, A., Smith, P. and R.H. Richards (2003). Effects of oral treatment with TNP-470 on rainbow trout (Oncorhynchus myksis) infected with Tetracapsuloides bryosalmonae (Malacosporea), the causative agent of proliferative kidney disease. Aquaculture, 221, 51-64.
4. El-Matbouli, M., and Hoffmann R.W. (1991). Prevention of experimentally induced whirling disease in rainbow trout Oncorhynchus mykss by Fumagillin. Dis. Aquat. Oragn. 10, 109-113.
5. Bailey, L. (1953). Effect of fumagillin upon Nosema apis (Zander).Nature 171, 112-213.
6. Katznelson, H. and C.A. Jamieson (1952). Control of Nosema disease of honey-bees with fumagillin. Science 115, 70-71.
7. البناء, جهاد(2013) مرشد النحّال, كتاب طبع بعلم وزارة الزراعة اللبنانية, الطبعة الأولى, ص 26-27-28.
8. Furgala, B., (1962). Residual fumagillin activity in sugar syrup stored by wintering honey bee colonies. J. Apic. Res. 1, 35-37.
9. Assil, H.I. and P. Sporns, (1991). ELISA and HPLC methods for analysis of fumagillin and its decomposition products in honey. J. Agric. Food Chem., 39, 2206-2213.
10. Liu, T.P., (1990a). Ultrastructure of mitochondria in the corpora allata of honeybees infected by Nosema apis before and after treatment with anti-Nosema drugs. Tissue Cell, 22, 511-515.
11. Rada, V., Machova, M., Huk, J., Marounek, M. and D. Duskova(1997). Microflora in the honeybee digestive tract -counts, characteristics and sensitivity to veterinary drugs. Apidologie, 28, 357-365.
12. Stanimirović, Z., Stevanović, J., Bajić, V. and I. Radović(2007).Evaluation of genotoxic effects of fumagillin bycytogenetic tests in vivo. Mutat. Res. 628, 1–10.
13. Stevanović, J., Stanimirović, Z., Radaković, M., and V. Stojić(2008). In vitro evaluation of the clastogenicity of fumagillin. Environ. Mol. Mutagen. 49, 594-60.
14. Ames, B.N., (1989). Mutagenesis and carcinogenesis: Endogenous and exogenous factors. Environ. Molec. Mutl. 14, Suppl. 16, 66-77.
15. Hsu, T.C. and G.L., Patton (1969). Bone marrow preparations for chromosome studies. In : Comparative mammalian cytogenetics. (Ed. Benirschke), 1-395. Springer-Verlag, Berlin.
16. Zimonjić, D.B., Savković, N. and M. Andjelković (1990). Genotoksičniagensi: efekti, principi i metodidetekcije, 1-395, Naučnaknjiga, Beograd.
17. Mazzanti C.M., Tandle, A., Lorang, D., Costouros, N., Roberts, D., Bevilacaqua, G., and S.K. Libutti (2004). Early genetic mechanisms underlying the inhibitory effects of endostatin and fumagillin on human endothelial cells. Genome Res. 14, 1585-1593.
18. Wang J., Lou, P. and J. Henkin(2000). Selective inhibition of endothelial cell proliferation by fumagillin is not due to differential expression of methionine aminopeptidases. J. Cell. Biochem. 77, 465–473.
19. Ingber D., Fujita, T., Kishimoto, S., Sudo, K., Kanamaru, T., Brem, H. and J. Folkman (1990). Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. Nature, 348, 555-557.
20. Fardis M., Pyun, H.J., Tario, J., Jin, H., Kim, C.U., Ruckman, J., Lin, Y., Green L. and B. Hicke (2003). Design, synthesis and evaluation of a series of novel fumagillin analogues. Bioorg. Med. Chem. 11, 5051-5058.
21. Stanimirović, Z., Stevanović, J. and D. Pejović(1999). Analysis of genotoxic effects Fumagilin R-ET. In: Proceedings of 29thAnnual Meeting of the European Environmental Mutagen Society EEMS-99 (85), Copenhagen, 44-45.
22. Stevanović, J., Stanimirović Z., Djelić, N. and S. Djurković(2000). Is the application of fumagillin in nosemosis treatment acceptable from a

genotoxicological point ofview. Proceedings of the 2nd Symposium in Animal Clinical Pathology and Therapy Clinical Veterinaria2000, Budva, 227-230.
23. Kulic, M., (2006). Research on genotoxic potential of dicyclohexylamine in vivo and in vitro. Ph.D. Thesis, Faculty of Biology, University of Banjaluka.
24. Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A. and D. Anderson (1978). An evaluation of six short-term tests for detectingorganic chemical carcinogens. Br. J. Cancer, 37,873-959
25. Mortelmans, K., Haworth, S. Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and E. Zeiger (1986). Salmonella mutagenicity test: II. Results from testing of 270 chemicals. Environ. Mutagen. 8 (Supl. 7), 1-119.
26. Stoltz, D.R., Khera, K.S., Bendall, R. and S.W. Gunner (1970).Cytogenetic studies with cyclamat and related compounds. Science 167, 1501-1502.
27. National Toxicology Program (2006a) http:/ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=6DEOB88C-FIF6-975E-7A19428A3AD94D8s.
28. National Toxicology Program (2006b). htpp://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectd=6DEOE43F 1F6-975E-7BOFA8000DO56A43.
29. Mladjan, V., and Jovic ,M. (2000). Antibiotics in beekeeping. Proceedings of the 2nd Symposium in Animal Clinical Pathology and Therapy, Clinica Veterinaria, Budva, 211-212.
30. Stanimirović Z, Stevanović, J., Kulić, M. and V. Stojić (2006). Frequency of chromosomal aberrations in evaluation of genotoxic potential of dicyclohexylamine (fumagilline) in vivo. Acta Vet. 4, 353-366
31. Stevanović, J., Stanimirović, Z., Pejin, I. and M. Lazarević (2006). Monitoring of mitotic index and frequency of micronuclei in evaluation of genotoxic potential of fumagillin (dicyclohexylamine) in vivo. Acta Vet. 56,437-448.

Cytogenetic Effects Of Fumagillin On Male Mice *(Mus musculus)*

Wajdi Sabeeh Sadeq[1] , Asaad Abed-Elwahed Bader[2] , Yazan Ali Taha[1]
[1] *Biology Department , Collage of Science, Tikrit University , Tikrit , Iraq*
[2] *Biology Department , Collage of Science, **Dohok ,** University , **Dohok**, Iraq*

Abstract
The cytogenetic effects of Fumagillin were evaluated according to Mitotic Index (M.I) and aberration of metaphase chromosomes in bone marrow cells(CA) of white mice. The fumagillin was given as repeated oral gavages for 7 successive days after preparing the doses 10,15 at concentrations 20 mg/kg.b.wt. in 50% of sugar syrup . The positive control was given single I.p. dose of 20 mg/kg.b.wt. of methotrexate. The three dosages 10, 15, and 20 mg/kg.b.wt of Fumagillin induced significant decrease in mitotic index (3.90 ± 0.29, 3.60 ± 1.80, and 2.90 ±0.18) respectively compared with (7.10 ±0.29) for negative control. The results showed that the two dosages 15 and 20 mg/kg.b.wt of Fumagillin induced significant increase in the frequency of the chromosome aberration in bone marrow cells of the mice in the these groups (9.00± 0.92, 17.20 ± 1.42) respectively compared with (6.00 ±0.83) for negative control. The obtained result revealed the genetic and cellular toxic reaction of Fumagillin within the high and medium limits studied doses.

Keywords: Cytogenetic - Fumagillin - Mice - Mitotic Index- chromosome aberration