

2 e 1  
212



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESTUDIO DEL EFECTO DEL FURFURAL Y  
ALCOHOL FURFURILICO SOBRE LA  
PERDIDA PARCIAL Y TOTAL DE  
CROMOSOMAS SEXUALES (SCLT)  
EN Drosophila melanogaster.**

**TESIS PROFESIONAL**  
Que para obtener el título de  
**BIOLOGO**

presenta

**Ricardo Velázquez Moctezuma**



**México, D. F.**

**1986**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

Página No.

RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
MATERIAJ, Y METODO .....	10
Sistema de cruzaa .....	10
Administración .....	13
Procedimiento experimental .....	13
Procedimiento estadístico .....	14
RESULTADOS .....	15
DISCUSION .....	16
TABLAS .....	21
FIGURAS .....	31
BIBLIOGRAFIA .....	37

## RESUMEN

Se estudió el efecto del furfural y del alcohol furfurílico en Drosophila melanogaster sobre la pérdida total y parcial de cromosomas sexuales, utilizando el sistema de cruce: hembras  $y^{2w^a}/y^{2w^a}$  con machos  $y/B^sYy^+$ , empleando el sistema de camadas. Los agentes probados se administraron por la vía de inyección. Se utilizaron las concentraciones de 1000, 2500 y 5000 ppm para el alcohol furfurílico y sacarosa al 5 % como testigo. Para el furfural 3750, 5000 y 7500 ppm y para el grupo testigo sacarosa al 5 % y 5 % de etanol, mismo que se utilizó para disolverlo.

Los resultados se evaluaron mediante las tablas de Kastenbaum-Bowman a un nivel de significancia del 1 % encontrándose que el alcohol furfurílico no induce pérdida total ni parcial de cromosomas, mientras que el furfural a través de su metabolito indujo pérdida total de cromosomas en machos de la tercera camada en la concentración de 5000 ppm.

## INTRODUCCION

La revolución industrial y la adquisición de nuevas técnicas para la producción de sustancias químicas, han establecido un círculo del cual las inovaciones han favorecido al aumento poblacional y estas poblaciones requieren a su vez de una tecnología cada vez más avanzada para satisfacer sus necesidades.

Es indudable que la técnica moderna ha mejorado notablemente la calidad de la vida humana, pero también ha generado la contaminación del ambiente.

El hombre normalmente utiliza el producto terminado y arroja al ambiente los residuos, lo que ha provocado la contaminación del aire, del agua y del suelo.

Entre las nuevas sustancias que el hombre ha creado existen dos grupos importantes que se han desarrollado ampliamente en las últimas décadas: los disolventes orgánicos y los aditivos de alimentos. La exposición a ellas puede ser durante su elaboración, es decir ocupacionalmente o al consumir algún producto terminado y en este caso está expuesta la población que lo consume.

Los solventes orgánicos también conocidos como solventes industriales, son sustancias capaces de disolver y dispersar sustancias naturales o sintéticas que se emplean para preparar diluciones o aplicar recubrimientos. Se utilizan en la industria de materiales resinosos, adhesivos, lacas, pinturas y tintas de impresión. Con el objeto de obtener solventes a bajo costo se han creado moléculas complejas, que se pueden clasificar por su grupo funcional,

con una gran variedad de propiedades físicas y químicas que se toman en cuenta para su uso particular (Gutierrez-Flores, 1975).

Todos los solventes orgánicos en mayor o menor grado son tóxicos, lo que provoca un problema de salud para las personas que los inhalan voluntaria o involuntariamente (Barroso-Moguel, 1975). El problema de la farmacodependencia a solventes industriales es uno de los más graves en el país siendo los materiales más usados el cemento y el tiner los que provocan distintos tipos de daños (Torres-Ruiz, 1975; Rodríguez-Arnaiz, 1982).

En el caso de los trabajadores expuestos, el problema puede ser solucionado o disminuido mejorando las condiciones de higiene laboral o con la sustitución de un compuesto por otro cuyas propiedades físicas y químicas sean parecidas, pero con toxicidad menor, como en el caso de la sustitución del benceno por tolueno en la industria gráfica (Vigliani, 1976; Cochr, 1979).

Los aditivos de alimentos se han desarrollado ampliamente en las últimas décadas dada la necesidad de procesar y almacenar grandes cantidades de alimento para satisfacer los requerimientos de los centros urbanos. En general se denomina aditivo de alimento a toda aquella sustancia no nutritiva que se agrega al alimento con algún fin específico como: colorante, saborizante o conservador, o bien a aquellos compuestos que se forman durante alguna etapa del proceso (Robbins y Wilgore, 1975).

Tanto los solventes industriales como los aditivos de alimentos pueden clasificarse por su estructura química o

por los grupos funcionales que presentan, así los furanoides son sustancias químicas que se emplean como solventes y que se encuentran como aditivos de alimentos.

El furfural es un aldehído que se emplea como solvente y que se encuentra en el procesado de algunos alimentos. El alcohol furfurílico como solvente se clasifica en el grupo de los alcoholes y como aditivo de alimento es clasificado como un furano y como alcohol (Gutiérrez-Flores, 1975). Tanto el alcohol furfurílico como el furfural son compuestos heterocíclicos de cinco carbonos (Lenz del Rio, 1980) (Figura 1).

El furfural es un solvente que industrialmente se obtiene a partir de las pentosas de los cereales, se emplea en la refinación de aceites del petróleo, como solvente del nitrato de algodón, acetato de celulosa y gomas, en la preparación del ácido furoico, en la elaboración de barnices, resinas, insecticidas y herbicidas. El alcohol furfurílico se obtiene a partir del furfural y se utiliza como solvente orgánico y en la elaboración de resinas (Index Merck, 1968).

El furfural penetra al organismo a través del tracto respiratorio y presenta gran retención ya que menos del 1 % es eliminado por el pulmón. También se sabe que es capaz de penetrar por la piel con gran velocidad, ya que una mano en contacto con furfural durante 15 minutos equivale a la dosis retenida por la aspiración durante un período de 8 horas en una atmósfera saturada por vapores de furfural (Flek y Sedivec, 1978).

El furfural presenta dos vías metabólicas en el orga-

nismo, la del ácido furoico y la del ácido 2-furanacrilico, siendo la principal la que desecha furoilglicina en orina (Figura 2). El furfural no se elimina como tal y no se encuentra en orina, es un compuesto de una vida media corta, ya que es metabolizado en aproximadamente 2-2.5 horas (Flek y Sedivec, 1978).

El alcohol furfurílico presenta una sola vía metabólica, es oxidado a ácido furoico y luego es conjugado con glicina para excretarse como furoilglicina (Norton, 1975) (Figura 3).

Tanto el furfural como el alcohol furfurílico se han encontrado en distintos alimentos de consumo humano. El furfural se presenta en la esencia de clavo (Lenz del Rio, 1980), el alcohol furfurílico en los cacahuates; y en el café tostado y valomitas de maíz donde han identificado tanto furfural como alcohol furfurílico (Shibamoto, 1977).

En el procesamiento del frijol de soya (Glicine mavor) por oxidación de fosfolípidos se forma furfural (Sessa y Platter, 1979).

En la caramelización de diversos azúcares como sacarina, glucosa, manosa, arabinosa, maltosa, fructosa y algunas cetopentosas se ha encontrado que se forma tanto furfural como alcohol furfurílico debido a la deshidratación de los azúcares (Alfonso et al., 1980; Stich et al., 1981).

El furfural también se encuentra en los espíritus de algunas bebidas alcoholicas como: ron, cognac, brandy y whisky (Shimizu y Watanabe, 1979; Jeurin y Kuipers, 1980; Loquet et al., 1981).

En el concentrado de jugo de naranja y de otros cítricos el furfural se forma y se acumula debido a la degrada-



ción anaerobia del ácido ascórbico (Kanner et al., 1981).

Uno de los factores que influyen en la formación del furfural es la temperatura elevada debida a un mal almacenamiento. La acumulación del furfural trae como consecuencia cambios en el olor y sabor del jugo. Se ha propuesto el uso del furfural como indicador del estado en que se encuentra el producto (Nagy y Randall, 1973; Kanner et al., 1981). El rango de la concentración del furfural en el jugo es bastante amplio, ya que va de 100 a 20 000 ppb (Marcy y Rouseff, 1984).

Entre los efectos tóxicos provocados por el furfural en el hombre tenemos: irritación de las membranas mucosas, lagrimación, inflamación de garganta, dolor de corazón y los efectos crónicos son: trastornos nerviosos, fotosensibilidad y disturbios en la visión (Index Merck, 1968).

Para conocer los tipos de daño genético que puede provocar un agente químico es necesario que se evalúen sus distintos efectos. Si produce daño en el material genético de las células germinales es un agente mutagénico, si es en células somáticas e induce neoplasmas el agente es carcinogénico y si produce alteraciones durante el desarrollo embrionario es un agente teratogénico.

El furfural en bacterias resultó ser un mutágeno débil empleando la cepa TA-100 de Salmonella typhimurium, siendo un agente que no necesita activación metabólica por la fracción microsómica S-9 de hígado de rata (Zdzienicka et al., 1978) y al agregar la fracción microsómica se pierde su actividad mutagénica (Loquet et al., 1981).

En hongos, el furfural a bajas concentraciones estimula la germinación de las esporas pero con mayores la inhibe (French y Schmitt, 1980).

Al exponer células de ovario de criceto in vitro, a azúcares caramelizados donde se han identificado tanto furfural como alcohol furfurílico, se observa un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas y de fragmentos, misma que al agregar la fracción microsómica disminuye significativamente. También induce conversión génica en la cepa D-7 de Saccharomyces cerevisiae (Stich et al., 1981).

En Drosophila melanogaster el furfural por vía de administración oral no induce mutaciones letales recesivas ligadas al sexo pero sí las produce por inyección. Tampoco es capaz de inducir translocaciones recíprocas (Woodruff et al., 1985).

En cultivo de linfocitos humanos in vitro el alcohol furfurílico no es capaz de inducir intercambio de cromátidas hermanas (ICH) ni daño al huso mitótico. Sin embargo el furfural aparte de ser más tóxico resulto ser un fuerte inductor de ICH. También provoca daño en las fibras del huso mitótico ya que induce la formación de poliplodias y C-mitosis. En el análisis de linfocitos humanos de personas que laboralmente se encuentren expuestas a vapores de alcohol furfurílico y de furfural no se incrementa el ICH (Gómez-Arroyo y Souza, 1985).

Aunque hay pocos estudios acerca del efecto carcinogénico de los furanoides los reportes muestran que no tienen capacidad para producir neoplasmas (Swirski et al., 1984),

pero el furfural puede ser un agente co-carcinógeno en presencia de el benzo(a)pireno (Feron y Kruyssen, 1972).

Debido a que al utilizar unicamente los datos epidemiológicos sobre algún agente genotóxico y a que no se puede experimentar con el hombre, las conclusiones pueden llegar a ser escasas, no muy claras o tardías, por lo que es necesario utilizar sistemas de prueba adecuados para valorar los distintos tipos de daño inducido (Waver y Flamm, 1975).

Existen una serie de bioensayos utilizando organismos de distinta complejidad, en los que cada modelo provee de información genética específica, Drosophila melanogaster es un sistema de prueba muy ventajoso, ya que es rápido, versátil y de costo moderado (Environmental Mut. Soc., 1975) (Tabla I).

Su ciclo de vida es corto, aproximadamente dura de 9-10 días a 25 °C con una humedad relativa del 60 %. Consiste de: huevo: 1 día, larva de primer estadio: 1 día, larva de segundo estadio: 1 día, larva de tercer estadio: 2 días, pupa: 4 - 5 días e imago o adulto (Demerec, 1965).

Es el eucarionte mejor conocido genéticamente, no ocupa mucho espacio, deja una gran descendencia y es un sistema in vivo (Zimmering, 1976).

La mosca de la fruta o Drosophila melanogaster tiene cuatro cromosomas bien mapeados, gran variedad de marcadores genotípicos y es posible detectar a través de sistemas de cruce específico inducción de: mutaciones letales recesivas ligadas al sexo, mutaciones letales dominantes, pérdida

total o parcial de cromosomas autosómicos y sexuales, translocaciones y no disyunción. El daño genético se manifiesta como alteraciones, que se detectan por el fenotipo de la progenie (Abrahamson, 1971).

Los compuestos pueden administrarse por alimentación, en la larva o en el adulto, por inyección, vía gaseosa o por ducha vaginal (Lee, 1976).

Los diferentes estadios de la línea germinal de los machos están bien determinados; espermatozoide: día 1 y 2, espermátida: día 3 - 5, espermatozito: día 6 - 9, espermatogonia: día 10 y esto hace posible el empleo del sistema de camadas (Chanley y Bateman, 1962).

Además en la espermátida temprana y en el espermatozoto tardío se encuentra el retículo endoplásmico bien desarrollado y en él se localiza una fracción enzimática microsómica análoga al paquete enzimático del hígado de mamíferos (Baars et al., 1980), gracias a esto es posible determinar si el agente en cuestión es directo o sea si es capaz de producir el daño por sí mismo o si es indirecto, es decir que el compuesto necesita ser metabolizado y que alguno de los subproductos sea el responsable del daño (Vogel y Sobels, 1976).

En el presente trabajo se valorará el efecto genético del alcohol furfurílico y del furfural así como de sus metabolitos secundarios sobre la pérdida parcial o total de cromosomas sexuales de Drosophila melanogaster, empleando el sistema de camadas que permite conocer la sensibilidad de las diferentes etapas de la espermatogénesis.

## MATERIAL Y METODO

### Sistema de cruza

El sistema de cruza que se empleó fué el de hembras  $y^2w^a$  /  $y^2w^a$  cruzados con machos  $y$ /  $B^s$  Y  $y^+$ . Las hembras de la línea  $y^2w^a$  presentan dos marcadores fenotípicos en el cromosoma Y, "yellow dos" ( $y^2$ , 1:0.00) recesivo y "white apricot" ( $w^a$ , 1:1.5) recesivo son fenotípicamente de cuerno amarillo con pelos y cerdas negras y ojos color durazno. Los machos de la línea  $y$ /  $B^s$  Y  $y^+$  presentan el marcador "yellow" ( $y$ , 1:0.00) recesivo el cual genotípicamente es de cuerno color amarillo con pelos y ceras cafés. El cromosoma Y tiene insertados dos fragmentos del cromosoma X, en el brazo largo se encuentra el alelo "Barra de Stone" ( $B^s$ , 1: 57) el cual presenta el ojo reducido a una barra, tanto en forma homóciga como heteróciga. En el brazo corto tiene inserto el alelo silvestre de "yellow" ( $y^+$ ) el cual impide la expresión del alelo silvestre "yellow" del cromosoma X, por lo tanto fenotípicamente es ojo reducido a una barra de color rojo y cuerno silvestre (Tindslev y Grell, 1968).

La presente cruza nos permite reconocer fenotípicamente a los individuos normales y a los distintos tipos de excepcionales.

CRUZA PROGENITORA

P  $y^2 w^a / y^2 w^a$  x  $y / B^S Y y^+$   
( $y^2 w^a$ ) ( $B^S$ )  
hembras, cuerpo amarillo machos, cuerpo silvestre  
con pelos y cerdas negros, y ojos en forma de barra.  
y con ojos color durazno

F<sub>1</sub>

NORMALES

$y^2 w^a / y$  ( $y^2$ ) hembras cuerpo amarillo con pelos  
y cerdas negros, ojos  
color rojo.  
 $y^2 w^a / B^S Y y^+$  ( $w^a B^S$ ) machos cuerpo silvestre, ojos en  
forma de barra color  
durazno.

EXCEPCIONALES

Pérdida del brazo largo del cromosoma Y.

$y^2 w^a / \_ Y y^+$  ( $w^a$ ) macho cuerpo silvestre, ojos  
color durazno.

Pérdida del brazo corto del cromosoma Y.

$y^2 w^a / B^S Y \_$  ( $y^2 w^a B^S$ ) macho cuerpo amarillo con pelos  
y cerdas negros, ojos en  
forma de barra color  
durazno.

Pérdida del cromosoma X o Y, o de ambos marcadores del Y.

$y^2 w^a / O$   
 $y^2 w^r / \_ y \_$  ( $y^2 w^a$ ) macho      cuerno amarillo con pelos  
y cerdas negros, ojos  
color durazno

No disyunción en machos

$y^2 w^a / y / B^s \vee y^+$  ( $B^s$ ) hembra      cuerno silvestre, ojos  
en forma de barra.

$y^2 w^a / O$  ( $y^2 w^a$ ) macho      cuerpo amarillo con pelos  
y cerdas negros, ojos  
color durazno.

No disyunción en hembras

$y^2 w^a / y^2 w^a / B^s \vee y^+$  ( $w^a B^s$ ) hembra      cuerno silvestre, ojos en  
forma de barra color  
durazno.

$y^2 w^a / y^2 w^a / y$  ( $y^2$ ) hembra      cuerno amarillo con pelos  
y cerdas negros.

$O / y$  ( $y$ ) macho      cuerno amarillo con pelos  
y cerdas cafés.

Los resultados del sistema de cruce empleado se pueden resumir en la figura 4 (Valencia et al., 1984).

### Administración

Debido a que la vía de administración por alimentación no dió resultado, se procedió a la vía de inyección. Los machos progenitores de no más de 48 horas de edad fueron inyectados en la región lateroventral a la altura del tercer segmento, utilizando como vehículo, sacarosa al 5 % (Merck).

El furfural (Baker) y el alcohol furfúrico (Baker) se inyectaron utilizando una microjeringa elaborada al estirar la punta de una pipeta Pasteur previamente calentada con un micromechero, para inyectar la solución se colocó un bulbo de goma en el extremo posterior. El volumen inyectado fue de 0.2 - 0.3 ml de las soluciones recientemente preparadas.

### Procedimiento experimental

A través de pruebas preliminares se determinó la concentración mas alta empleada, la  $ID_{50}$ , siendo esta la concentración a la que mueren el 50 % de los individuos tratados. Para el alcohol se probaron las concentraciones de 1000, 2500 y 5000 ppm y como testigo sacarosa al 5 %. Debido a propiedades de solubilidad el furfural se disolvió en sacarosa al 5 % con alcohol etílico 5 % utilizando las concentraciones de 3750, 5000 y 75000 ppm, siendo el testigo sacarosa al 5 % con el alcohol etílico al 5 %.



Se trataron 100 machos por concentración v 100 para el testigo por experimento. Los machos tratados fueron cruzados con hembras vírgenes previamente aisladas, no mayores de 72 horas de edad. Se colocaron 25 machos en frascos lecheros de 1/4 de litro para cruce masiva, en una proporción de un macho por tres hembras (camada A). A los dos días se sacaron los machos y se colocaron en nuevos frascos lecheros con otras hembras vírgenes en la misma proporción (camada B) y la misma operación se realizó otra vez a los tres días (camada C).

Los progenitores se eliminaron 5 días después de ser colocados y se estuvo aproximadamente 12 días para que emergiera la primera generación ( $F_1$ ), a la cual se le observó el fenotipo cuantificando el número de hembras v machos normales y excepcionales.

Los cultivos se conservaron a una temperatura de  $25 \pm 1$  °C con una humedad relativa del 60 %. El medio de cultivo que se utilizo fue el que normalmente se emplea en el laboratorio de Genética que consiste en: 12 gr de Agar, 20 gr de dextrosa, 28 gr de azúcar, 50 gr de harina de maíz, 12 gr de levadura de cerveza en 160 ml de agua, 4 ml de nipagin al 10 % en alcohol etílico y 4 ml de ácido propiónico en 1250 ml de agua.

#### Procedimiento estadístico

Para cada compuesto se realizó un experimento y dos repeticiones evaluando estadísticamente los resultados por medio de las tablas de Kastenbaum-Bowman a un nivel de significancia del 1 % (Kastenbaum-Bowman, 1970).

## RESULTADOS

Para la obtención de los resultados se observaron los marcadores fenotípicos de la progenie, cuantificando el número de hembras y machos normales y excepcionales en la primera generación.

En la tabla II se observa que el alcohol furfurílico no induce pérdidas parciales y que las pérdidas totales son muy semejantes a las obtenidas en el testigo siendo no significativas las diferencias. Lo mismo se note en la tabla III donde no hubo inducción de ningún tipo de daño. En la camada C, tabla IV, no se obtienen pérdidas parciales y los machos aneuploides se incrementan ligeramente pero no es significativa la diferencia.

En la tabla V se resumen los resultados obtenidos con el alcohol furfurílico.

En la tabla VI se muestran los resultados obtenidos con el furfural en la camada A, notandose que en la concentración mas alta hay un ligero aumento de pérdida parcial y total que no es significativo. En la camada B, tabla VII, los resultados son semejantes al testigo, no habiendo diferencias significativas. En la última camada C, tabla VIII, en las primeras dos concentraciones hay un incremento en la pérdida total en machos, siendo significativo en la concentración de 5000 ppm y en la mayor, 7500 ppm, no se encontraron pérdidas totales pero el número de individuos se ve disminuido ligeramente. La pérdida parcial no se incrementó.

Los resultados obtenidos con el furfural se resumen

en la tabla IX.

Entre ambos testigos, tabla X, no hay diferencia significativa con lo que respecta a la pérdida total o parcial en ninguna de las camadas a una probabilidad del 1 % en las tablas de Kastenbaum-Bowman (1970).

## DISCUSION

La información genética en los organismos y en el hombre se transmite de generación en generación por mecanismos bien regulados. Las alteraciones a la información genética pueden deberse a cambios en la estructura, regulación y síntesis del DNA o alteraciones en las proteínas que intervienen en la división celular como las del huso mitótico o las del centrómero, y estas alteraciones pueden deberse a agentes biológicos, físicos o químicos. Estos últimos tienen una gran variedad de formas de interactuar con el material genético como: agentes oxidantes, alquilantes, intercalantes y análogos de base (Watson, 1978).

La pérdida parcial de cromosomas se puede deber a lesiones cromatídicas y cromosómicas lo que trae como consecuencia deleciones y translocaciones inducidas por algún agente químico, por lo que el agente se puede clasificar como agente clastogénico, es decir, inductor de rompimientos cromosómicos (Bender et al., 1974).

La pérdida total de cromosomas puede deberse a la no disyunción y a la formación de cromosomas con centromero inactivado.

En Drosophila melanogaster la frecuencia espontánea de no disyunción es de 0.05 % , tanto de cromosomas sexuales como de autosómicos. En los machos la no disyunción de cromosomas sexuales trae como consecuencia gametos con un complemento XY y gametos O ;nulos de X o Y , y puede deberse a la no segregación de los cromosomas homólogos en la anafase I, o a la falta de separación de las cromátidas

hermanas en la anafase II (Zimmering et al., 1986).

La frecuencia reportada para la pérdida de cromosomas sexuales es mayor que la reportada para la ganancia de cromosomas, debido a que la pérdida de cromosomas se ve influenciada por otros factores como la formación de cromosomas con el centrómero inactivado y no solo por la no disyunción (Valencia et al., 1984; Zimmering et al., 1986).

En Drosophila para evaluar el daño genético de pérdida total o parcial de cromosomas sexuales se emplea un esquema que involucra a los marcadores adecuados que como resultado del daño se expresen fenotípicamente de forma distinta (Valencia et al., 1984) (Figura 5).

Como se esta empleando el sistema de camadas no se espera que la frecuencia de ganancias debidas a la no disyunción de cromosomas sexuales sea muy alta en la camada A, ya que las células que se encuentran en meiosis habrán madurado hasta el quinto día después del tratamiento, es decir a finales de la segunda camada (Chanley y Beteman, 1962) y las posibles pérdidas encontradas en la primer camada se deben a daños en el huso o en el centrómero del cromosoma, y las ganancias encontradas en la camada B y C se deben a la no disyunción.

Al comparar los testigos entre si se observo que el número de pérdidas parciales es un poco mayor en el testigo que presenta alcohol etílico, pero estas diferencias no son significativas a una probabilidad del 1 % en las tablas de Kastenbaum-Bowman (1970). Es importante señalar que el disolvente que se empleo no indujo algún tipo de daño y

además que no interfiere con el metabolismo de Drosophila melanogaster como puede hacerlo el dimetilsulfoxido (Valencia et al., 1984; Zimmering et al., 1986).

El furfural y el alcohol furfurílico en el presente trabajo no mostraron capacidad para inducir la pérdida parcial de cromosomas sexuales en ninguna de las camadas, la actividad clastogénica del furfural es semejante a la reportada por Woodruff et al. (1985) al no inducir translocaciones reciprocas. Mientras que la reportada por Stich et al. (1981) que se ve disminuida al agregar la fracción microsómica no se encuentra, debido a que Drosophila es capaz de metabolizar a los agentes químicos y disminuir dicha actividad.

Con respecto a la pérdida total de cromosomas sexuales el alcohol furfurílico fue incapaz de inducirlo en alguna de las camadas. En la última camada hay un incremento ligero, aunque no significativo, siendo posiblemente el responsable de este efecto el metabolito.

La capacidad de inducir pérdidas cromosómicas por el furfural se puede observar en la figura 6. En la camada A se necesitan grandes concentraciones para producir la pérdida total, ya que solo la concentración mas alta, 7500 ppm, es capaz de inducirlo, aunque esté aumento no es significativo.

En la camada B las bajas concentraciones no inducen la pérdida total, mientras que en la de 7500 ppm hay un incremento pero es menor al presentado en A, posiblemente se deba a que el furfural empieza a ser metabolizado, ya que el metabolismo se encuentra bastante activo a finales de la

segunda camada y principios de la tercera (Vogel y Sobels, 1976).

Debido a que el furfural se metaboliza rapidamente, en la camada C tenemos que el metabolito, posiblemente el ácido furoico o grupos de formaldehído libres sean los responsables de los efectos observados, ya que Shibamoto (1977) encontro que el furfural puede originar los grupos libres. En la concentración de 3750 ppm se incrementa ligeramente la pérdida total. En 5000 ppm se encontró que el incremento es mayor y significativo. En la concentración más alta, 7500 ppm, no se recuperaron machos aneuploides, ya que posiblemente el daño sea tan grande que provoca la muerte del gameto o del huevo. Ya que solo se obtiene un incremento en los machos aneuploides y no en las hembras, el furfural esta interactuado con el centrómero o con el huso de los cromosomas X o Y induciendo la pérdida total v no la no disyunción.

Por lo tanto el alcohol furfurílico es un agente químico que no es capaz de inducir la pérdida total o parcial de cromosomas sexuales en Drosophila melanogaster, mientras que el furfural no es un agente clastogénico, sin embargo es un agente que altera la distribución de los cromosomas interfiriendo probablemente con las proteínas del huso acromático, lo que estaría de acuerdo a los resultados obtenidos por Gómez Arroyo y Souza (1985) en linfocitos humanos, y que puede constituir un riesgo para las poblaciones humanas y que también en algunos organismos de prueba ha resultado ser positivo (Wd-wienicka et al., 1978; Woodruff et al., 1985).

Tabla I. Daño genético detectado mediante algunos sistemas de prueba.

Sistema de Prueba	Tipo de daño detectado						
	Aberraciones cromosómicas				Mutaciones génicas		
	Letales dominantes	Translocaciones	Deleciones y duplicaciones	No disyunción	Reversión o conversión	Locus múltiple específico	Inducción de recombinación
<u>Salmonella typhimurium</u>					+		
<u>Escherichia coli</u>					+		
<u>Neurospora crassa</u>			+	+	+	+	+
<u>Aspergillus nidulans</u>				+	+	+	+
Levaduras	+			+	+		
<u>Vicia faba</u>		+	+	+			
<u>Trasdescantia sp.</u>		+	+	+	+		
<u>Drosophila melanogaster</u>	+	+	+	+	+	+	+
<u>Habrobracon sp.</u>	+	+			+	+	+
Células de Criseto		+	+	+	+		
Linfoma de ratón		+	+	+	+		
Ratón <u>in vivo</u>	+	+	+	+			
Rata <u>in vivo</u>	+	+	+	+			
Hombre		+	+	+			

(Tomado de Environ. Mut. Soc., 1975)



Tabla II. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el alcohol furfurílico al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en la camada A, de 0 a 2 días.

CONCENTRACION ppm	NORMALES			PERDIDA TOTAL				PERDIDA PARCIAL
	Hembras XX	Machos XY	Total	Hembras XXY	Machos XO			Machos X B <sup>S</sup> Y <sup>-</sup> , X -Y y <sup>+</sup>
				%	%			%
Testigo Sac. 5 %	1747	1140	2887	1	0.04	2	0.07	-
1000	1552	1036	2588	-		1	0.04	-
2500	1593	1149	2742	2	0.07	4	0.15	-
5000	1580	1069	2649	2	0.08	3	0.11	-
TOTALES	6472	4394	10866	6		10		-

Tabla III. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el alcohol furfurílico al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en la camada B, de 2 a 5 días.

CONCENTRACION	NORMALES			PERDIDA TOTAL			PERDIDA PARCIAL	
	Hembras	Machos	Total	Hembras	Machos	Machos		
ppm	XX	XY		XXY	XO	X B <sup>+</sup> Y <sup>-</sup> , X <sup>-</sup> Y <sup>+</sup>		
				%	%	%		
Testigo Sac. 5%	2002	1398	3400	1	0.03	3	0.09	-
1000	1786	1203	2989	-		2	0.07	-
2500	1756	1247	3003	1	0.03	2	0.07	-
5000	1280	1080	2260	-		2	0.08	-
TOTALES	6824	4928	11652	2		9		

Tabla IV. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el alcohol furfurilico al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en la camada C, de 5 a 9 días.

CONCENTRACION ppm	NORMALES			PERDIDA TOTAL				PERDIDA PARCIAL	
	hembras	Machos	Total	Hembras	Machos		Machos		
	XX	XY		XXY	XO	X B <sup>S</sup> Y	X Y y <sup>*</sup>		
				%		%		%	
Testigo Sac. 5 %	1827	1316	3143	1	0.03	4	0.13	-	
1000	1552	1303	2855	2	0.07	2	0.07	-	
2500	1299	1037	2336	1	0.04	6	0.26	-	
5000	1280	1080	2360	-		2	0.08	-	
Totales	5958	4736	10694	4		14			

Tabla V. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el alcohol furfurílico al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en las camadas A, B y C.

CAMADA	CONCENTRACION ppm	NORMALES			PERDIDA TOTAL			PERDIDA PARCIAL		
		Hembras	Machos	Total	Hembras	Machos	Machos			
		XX	XY		XXY %	XO %	X <sup>B</sup> Y <sup>-</sup> %	X <sup>-</sup> Y <sup>+</sup> %		
A	Testigo	1747	1140	2887	1	0.04	2	0.07	-	
	1000	1552	1036	2588	-	-	1	0.04	-	
	2500	1593	1149	2742	2	0.07	4	0.15	-	
	5000	1580	1069	2649	2	0.08	3	0.11	-	
B	Testigo	2002	1398	3400	1	0.03	3	0.09	-	
	1000	1786	1203	2989	-	-	2	0.07	1	0.03
	2500	1756	1247	3003	1	0.03	2	0.07	-	
	5000	1280	1080	2260	-	-	2	0.08	-	
C	Testigo	1827	1316	3143	1	0.03	4	0.13	-	
	1000	1552	1303	2855	2	0.07	2	0.07	-	
	2500	1299	1037	2336	1	0.04	6	0.26	-	
	5000	1280	1080	2360	-	-	2	0.08	-	

Tabla VI. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el furfural al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en la camada A, de 0 a 2 días.

CONCENTRACION	NORMALES			PERDIDA TOTAL		PERDIDA PARCIAL			
	Hembras	Machos	Total	Hembras	Machos	Machos			
	XX	XY		XXY	XO	X B <sup>S</sup> Y	X Y Y <sup>+</sup>		
ppm				%	%		%		
Testigo									
Sac. 5 % mas 5 % de etanol	1566	1235	2801	1	0.04	1	0.04	-	
3750	1448	1229	2677	2	0.07	1	0.04	1	0.04
5000	1262	1259	2521	1	0.04	-	-	2	0.04
7500	1175	1051	2226	-	-	4	0.18	3	0.14
TOTALES	5451	4774	10225	4		6		6	

Tabla VII. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el furfural al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en la camada B, de 2 a 5 días.

<u>CONCENTRACION</u>	<u>NORMALES</u>			<u>PERDIDA TOTAL</u>		<u>PERDIDA PARCIAL</u>	
	<u>Hembras</u>	<u>Machos</u>	<u>Total</u>	<u>Hembras</u>	<u>Machos</u>	<u>Machos</u>	
	<u>XX</u>	<u>XY</u>		<u>XXY</u>	<u>XO</u>	<u>X B<sup>S</sup>Y -, X -Y Y<sup>+</sup></u>	
Testigo Sac. 5% mas 5 % de etanol	1726	1273	2999	-	1	0.03	-
3750	1612	1283	2895	1	0.03	-	2 0.07
5000	1599	1191	2790	-	-	-	-
7500	1321	1047	2368	1	0.04	2 0.08	-
Totales	6258	4794	11052	2	3	-	2

Tabla VIII. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el furfural al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en la camada C, de 5 a 9 días.

CONCENTRACION PPM	NORMALES			PERDIDA TOTAL				PERDIDA PARCIAL	
	Hembras	Machos	Total	Hembras		Machos		Machos	
	XX	XY		XXY	XO	X <sup>S</sup> Y <sup>-</sup>	X <sup>-</sup> Y <sup>+</sup>	Y <sup>+</sup>	
				%	%			%	
Testigo Sac. 5% mas 5% de etanol	1335	1185	2620	-	1	0.04	5	0.19	
3750	1325	1218	2543	3	0.12	3	0.12	-	
5000	1348	1181	2529	2	0.08	16	0.63*	1	0.04
7500	1047	901	1949	-	-	-	-	1	0.05
TOTALES	5055	4485	9520	5		20		7	

\* Significativo al 1% en las tablas de Kastenbaum-Bowman (1970)

Tabla IX. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales obtenidos con el furfural al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en las camadas A, B y C.

CAMADA	CONCENTRACION PPM	NORMALES			PERDIDA TOTAL				PERDIDA PARCIAL			
		Hembras	Machos	Total	Hembras		Machos		Machos			
		XX	XY		XXY %	XO %	X B <sup>S</sup> Y	X	Y	Y <sup>+</sup>	%	
A	Testigo	1566	1235	2801	1	0.04	1	0.04	-			
	3750	1448	1229	2677	2	0.07	1	0.04	1	0.04		
	5000	1262	1259	2521	1	0.04	-		2	0.08		
	7500	1175	1051	2226	-		4	0.18	3	0.14		
B	Testigo	1726	1273	2999	-		1	0.03	-			
	3750	1612	1283	2895	1	0.03	-		2	0.07		
	5000	1599	1191	2790	-		-		-			
	7500	1321	1047	2368	1	0.04	2	0.08	-			
C	Testigo	1335	1185	2620	-		1	0.04	5	0.19		
	3750	1325	1218	2543	3	0.12	3	0.12	-			
	5000	1348	1181	2529	2	0.08	16	0.63*	1	0.04		
	7500	1047	901	1949	-		-		1	0.05		

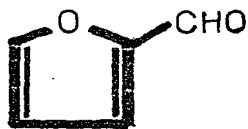
\* Significativo al 1% en las tablas de Kastenbaum-Bowman (1970)



Tabla X. Número y porcentaje de individuos normales y excepcionales de los testigos al tratar machos progenitores de Drosophila melanogaster en las camadas A, B y C.

CAMADA	TESTIGO	NORMALES			PERDIDA TOTAL				PERDIDA PARCIAL	
		Hembras	Machos	Total	Hembras		Machos		Machos	
		XX	XY		XXY %	XO %	X B <sup>S</sup> Y <sub>-</sub>	X <sub>-</sub> Y y <sup>+</sup> %		
A	Sac. 5%	1747	1140	2287	1	0.04	2	0.07	-	
	Sac. 5% mas 5% de etanol	1566	1235	2801	1	0.04	1	0.04	-	
B	Sac. 5%	2002	1398	3400	1	0.03	3	0.09	-	
	Sac. 5% mas 5% de etanol	1726	1273	2999	-		1	0.03	-	
C	Sac. 5%	1827	1316	3143	1	0.03	4	0.19	-	
	Sac. 5% mas 5% de etanol	1435	1185	2620	-		1	0.04	5	0.19

Fig.1 ESTRUCTURA QUIMICA



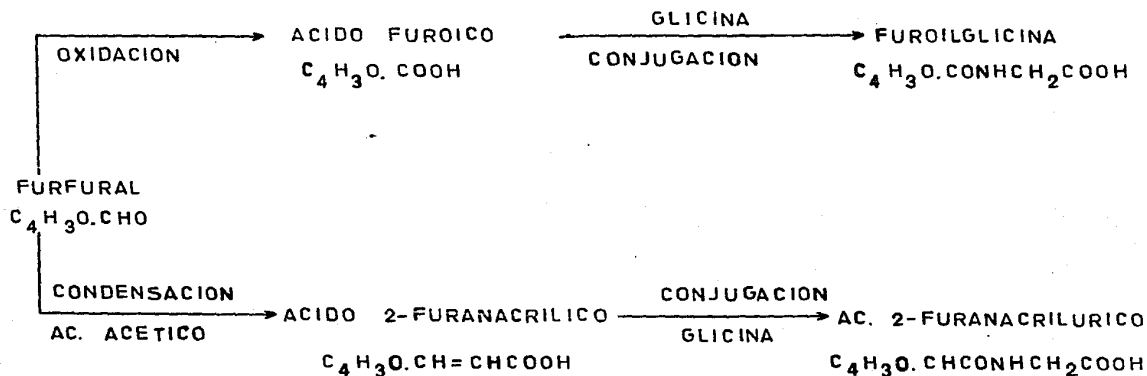
FURFURAL



ALCOHOL FURFURILICO

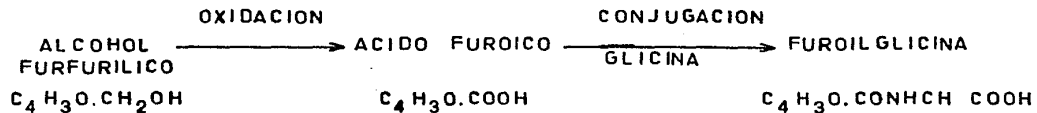
( Tomado de Index Merck.1968 )

Fig. 2 METABOLISMO DEL FURFURAL



( Tomado de Flek y Sedivec. 1978 )

Fig. 3 METABOLISMO DEL ALCOHOL FURFURILICO



( Tomado de Norton, 1975 )

Figura 4 SISTEMA DE CRUZA

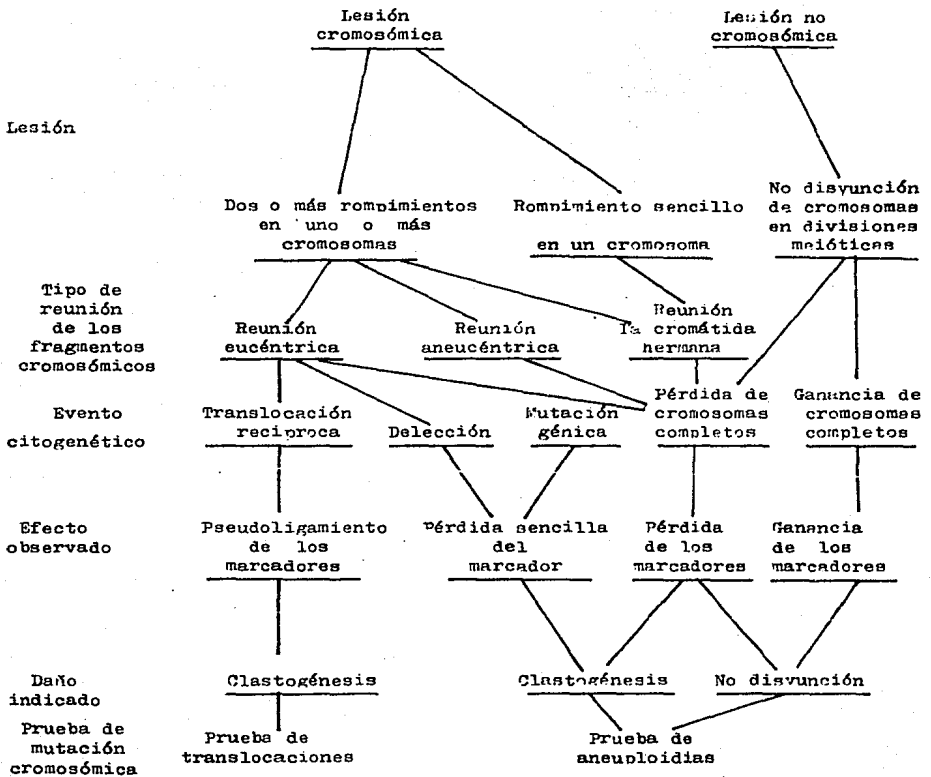
$$\begin{array}{ccc}
 P & & X \\
 \text{♀♀} & & \text{♂♂} \\
 \frac{y^2 w^a}{y^2 w^a} & & \frac{y}{y^+ Y B^s} \\
 \underline{(y^2 w^a)} & & \underline{(B^s)}
 \end{array}$$

F<sub>1</sub> Progenie

		Normal	Pérdida de y <sup>+</sup>	Pérdida de B <sup>s</sup>	Pérdida total del X o Y paternal o pérdida de B <sup>s</sup> y y <sup>+</sup>	No disyunción en hembras	No disyunción en machos
HEMBRAS		$\frac{y^2 w^a}{y}$				$\frac{y^2 w^a}{y^2 w^a}$ $\frac{B^s Y y^+}{B^s Y y^+}$	$\frac{y^2 w^a}{y}$ $\frac{B^s Y y^+}{B^s Y y^+}$
		$\underline{(y^2)}$				$\underline{(w^a B^s)}$	$\underline{(B^s)}$
MACHOS		$\frac{y^2 w^a}{y^+ Y B^s}$	$\frac{y^2 w^a}{- Y B^s}$	$\frac{y^2 w^a}{y^+ Y -}$	$\frac{y^2 w^a}{0}$ $\frac{y^2 w^a}{- Y -}$	$\frac{y}{0}$	$\frac{y^2 w^a}{0}$
		$\underline{(w^a B^s)}$	$\underline{(y^2 w^a B^s)}$	$\underline{(w^a)}$	$\underline{(y^2 w^a)}$	$\underline{(y)}$	$\underline{(y^2 w^a)}$

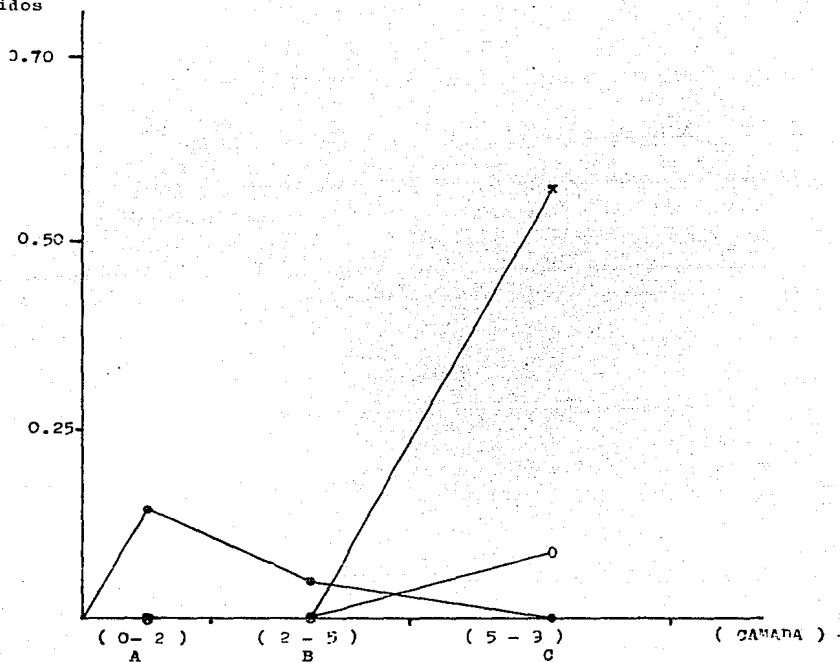
( Tomado de Valencia et al., 1984)

Figura 5. Bases citogenéticas de las pruebas de mutaciones cromosómicas



( Tomado de Valencia et al., 1984)

frecuencia de  
machos XO  
inducidos



Figur. 6. Frecuencia de machos aneuploides ( - Testigo )  
inducidos por el furfural al tratar machos  
progenitores de Drosophila melanogaster  
( 0 3750 ppm, x 5000 ppm, • 7500 ppm ).

BIBLIOGRAFIA

- Abrahamson, S. y E. B. Lewis (1971) The detection of mutations in Drosophila melanogaster En: Chemical mutagens. Principles and methods for their detection. Hollander A. Ed. Vol. 2 Plenum Press. Nueva York pp 461-487.
- Alfonso, F.C., G.E. Martin y R.H. Dyer (1980) High pressure liquid chromatographic determination of 5-(Hidroximetil)-2-furaldehide in caramelo solution. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 63, 1310-1313.
- Baars, A.J., G.H. Elijleven, G.R. Mohn, A.T. Natarajan y D. D. Breimer (1980) Preliminary studies on the ability of Drosophila microsomal preparations to activate mutagens and carcinogens. Mutat. Res. 72, 257-264.
- Barroso-Moguel, R. (1975) Alteraciones morfológicas producidas por inhalantes. Cuadernos científicos CEMEF. 2, 197-212.
- Bender, M.A., H.G. Griggs y J.S. Bedford (1974) Mechanisms of chromosomal aberration production III. Chemicals and ionizing radiation. Mutat. Res. 23, 197-212.
- Chandley, A.C. y A.J. Bateman (1962) Timing of spermatogenesis in Drosophila melanogaster using tritiated thymidine. Nature 20, 299-300.
- Cohr, K. y J. Stokholm (1979) Toluene. A toxicologic review. Scand. J. Environ. y Health. 5, 71-90.
- Environmental Mutagen Society (1975) Environmental mutagenic hazards. Science 187, 503- 514.
- Demerec, M. (1965) Biology of Drosophila. Hamfner Publishing company. Nueva York y Londres.



- Feron, V.J. y A. Xruysse. (1978) Effects of exposure to furfural vapour in hamsters simultaneously treated with Fensol(a)pireno or diethylnitrosoamine. Toxicology 11, 132-144.
- Flek, J. y V. Sedivec (1978) The absorption, metabolism and excretion of furfural in man. Int. Arch. Occp. Environ. Health. 41, 159-168.
- French, R.C. y C.G. Schmitt (1980) Effect of furfural on the in vitro germination of Peronoscherospora sorghi oosores. Phytopatology 70, 887-880.
- Gómez- Arroyo, S. y V. Souza (1985) In vitro and occupational induction of sister cromatid exchanges in human lymphocytes with furfuralic alcohol and furfural. Mutat. Res. 156, 233-238.
- Gutierrez-Flores, R.R. (1975) Solventes industriales. Cuadernos científicos CEMEF 2, 35-48.
- Index Merck (1968) Furfural y furfural alcohol. Merck and Co. Inc. 8a ed. E.U.A. pp 476.
- Jeuring, H.J. y F.E.M. Kunners (1980) High performance liquid chromatography of furfural and hidroximetil-furfural in spirits and honey. J. Assoc. Anal. Chem. 63, 1215-1218.
- Kanner, J., S. Harel, Y. Fishbein y P. Shalom (1981) Furfural accumulation in stored orange juice concentrates. J. Agric. Food Chem. 29, 948-949.
- Kastenbaum, M.A. y K.O. Bowman (1970) Tables for determining the statistical significance of mutation frequencies. Mutat. Res. 3, 527-549.
- Lee, W.R. (1976) Chemical mutagenesis En: The genetic and biology of Drosophila. Asburner, M. y E. Novitski editores. Academic Press Inc. LTD. Londres. 1299-1341.

- Ienz del Rio, A. (1980) Química orgánica elemental. Ed. Patria México.
- Mindsley, D.L. y E.H. Grell (1968) Genetic variations of Drosophila melanogaster. Carnegie Institution of Washington Publication. Washington.
- Loquet, G., G. Toussaint y J.Y. Ietalaer (1981) Studies on mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in western France, a high incidence area for oesophageal cancer. Mutat. Res. 88, 155-164.
- Marcy J.E. y R.L. Rouseff (1984) High performance liquid chromatographic determination of furfural in orange juice. J. Agric. Food Chem. 12, 295-300.
- Mayer, V.W. y W.G. Flamm (1975) Legislative and technical aspects of mutagenicity testing. Mutat. Res. 29, 295-300.
- Nagy, S. y V. Randall (1973) Use of furfural content as an index of storage temperature abuse in commercially processed orange juice. J. Agric. Food Chem. 21, 271-274.
- Norton, T.R. (1975) Metabolism of toxic substances. En: Toxicology. Casaret, L.J. y Dould editores. Macmillan Pub. Co, Inc. Nueva York Toronto Londres pp 45-152.
- Robbins, P.R. y W. W. Kilgre (1975) Food additives En: Toxicology. Casaret, L.J. y Dould editores. Macmillan Pub. Co, Inc. Nueva York Toronto Londres pp 555-569.
- Rodríguez-Arnaiz, R. (1982) Efectos genéticos del tiner y de algunos de sus componentes en Drosophila melanogaster. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. U.N.A.M. México.

- Torres-Ruiz, A. (1975) Manifestaciones clínicas en los usuarios y/o abusadores de volátiles inhalables. Cuadernos científicos CEMEF 2, 73-84.
- Sessa, D.J. y R.D. Platter (1979) Novel furaldehydes from oxidized soy phospholipids. J. Agric. Food Chem. 25, 209-210.
- Shibamoto, T. (1977) Formation of sulfur and nitrogen containing compounds from the reaction of furfural with hydrogen sulfide and ammonia. J. Agric. Food Chem. 25, 206-208.
- Shimizu, J. y M. Watanabe (1979) Gas chromatographic analysis of furfural and hidroximethyl furfural in wine. J. Agric. Biol. Chem. 43, 1365.
- Stich, H.F., W. Stich, M.P. Rosin y W.D. Powrie (1981) Clastogenic activity of caramel and caramelized sugars. Mutat. Res. 91, 129-136.
- Swirky, L., C.R. Sawyer, R. Magw, G.M. Backman, M. De Veciana, R. Levinson, N.K. Hooper, W.R. Havander, L. Bernstein, R. Peto, M.C. Pikey y B.N. Ames. (1984) A carcinogenic. Potency database of the standardized results of animal bioassays. Environ. Health. Persp. , 9-319.
- Valencia, R., S. Abrahamson, W.R. Lee, E.S. Von Halle, R.C. Woodruff, F.E. Würgler y S. Zimmering. (1984) Chromosome mutation test for Drosophila melanogaster. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res. 134, 61-88.
- Vigliani, E.C. (1976) Benzene and Leukemia. Environ. Res. 11, 122-127.
- Vogel, E. y F.H. Sobels (1976) The function of Drosophila in genetic toxicology testing. En : Chemical mutagens. Principles and methods for their detection. Hollander A. Ed. Vol 4. Plenum Press. Nueva York pp 93-142.

- Watson, J.D. (1978) Biología molecular del gen. 3a Ed. Fondo Educativo Interamericano. México.
- Woodruff, R.C., J.M. Mason, R. Valencia y S. Zimmering (1985) Chemical mutagenesis testing in Drosophila V. Results of 53 coded compounds tested for the national toxicology program. Environ. Mutag. 7, 667-702.
- Zimmering, S. (1976) Selected methodologies for mutagenicity testing in Drosophila melanogaster. Brown University pp 1-26.
- Zimmering, S., J.M. Mason y G. Osgood (1986) Current status of aneuploidy testing in Drosophila. Mutat. Res. 167, 71-87.
- Zdzienicka, M., B. Tudek, M. Zielenska y T. Szymczyk (1978) Mutagenic activity of furfural in Salmonella typhimurium TA-100. Mutat. Res. 58, 205-209.