



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

INDUCCION DE MUTACIONES LETALES RECESIVAS LIGADAS
AL SEXO EN Drosophila melanogaster POR ACEYATO DE PLOMO

T E S I S
Que para obtener el Título de
B I O L O G O
Presenta

María Isabel Concheso Cobos

México, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

Página No.

RESUMEN 1

INTRODUCCION 2

MATERIAL Y METODOS 11

Sistema de cruza 11

Administración 12

Procedimiento experimental 13

Medio de cultivo 14

Procedimiento estadístico 14

RESULTADOS 15

DISCUSION 16

TABLAS 19

FIGURAS 26

BIBLIOGRAFIA 30

RESUMEN

Se analizó el efecto del acetato de plomo en Drosophila melanogaster empleando el sistema de cruza de hembras Base x machos silvestres.

El acetato de plomo se administró por el método de inyección a los machos progenitores adultos. Se probaron tres concentraciones: 650, 750 y 850 ppm, siendo la más alta la LD₅₀.

Para valorar el efecto genético producido se cuantificó el número de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo inducidas en espermatozoide maduro.

Los resultados fueron positivos para la concentración más alta según las tablas de Kastenbaum-Bowman (1970) aunque la respuesta se considera límite o frontera ya que para una $P=0.05$ si es significativa, mientras que, para una $P=0.01$ no lo es.

INTRODUCCION

El hombre en su origen fue un animal perfectamente integrado a su ambiente, del que vivía cazando y corriendo frutas, pasando por varias etapas y descubrimientos tales como el fuego, la agricultura, el pastoreo, la urbanización y la industrialización y de ser un animal propio de zonas tropicales y subtropicales a habitar cualquier clima.

El cambio en las relaciones hombre-ambiente no tuvo importancia mientras la cantidad de individuos fue baja, sin embargo a partir de la revolución industrial se produjo un cambio en la calidad y forma de vida, lo que llevó al crecimiento de la población humana, de modo que los requerimientos en función del bienestar y del desarrollo tecnológico establecieron un círculo. El hombre ya en nuestros días ha roto el equilibrio natural en su relación con el medio ya que normalmente utiliza el producto terminado y elimina el residuo al ambiente generando su polución.

La contaminación ambiental, se debe a la presencia en el medio: agua, suelo y aire de productos o subproductos generados por la industria, la agricultura y las actividades cotidianas del hombre.

Entre los metales pesados, el plomo se encuentra ampliamente distribuido en la atmósfera, tierra y océanos. Ha sido empleado por el hombre durante milenios, debido a su suavidad, maleabilidad y alta resistencia a la erosión.

En la Tierra se encuentra en forma de galena (PbS), cerusita ($PbCO_3$) y anglesita ($PbSO_4$) se emplea en la industria para la manufactura de baterías, pinturas, en las latas de conservas alimenticias, en la metalurgia del acero, como protector de radiaciones cósmicas y rayos X; los sales inorgánicas como el acetato de plomo se utilizan como astringente y sedativo, el monóxido de plomo para el vidriado y coloreado de cerámica, el nitrato de plomo en la manufactura de cerillos y explosivos y como sensibilizador fotográfico, y entre los compuestos orgánicos el tetraetilo de plomo como antidetonante en la gasolina (Inroex Merck, 1968).

La concentración natural de plomo en la atmósfera oscila entre 0.0005 mg/m^3 en áreas rurales y 0.79 mg/m^3 en zonas urbanas; en el agua de los océanos de 1 a 10 mg/lit y en el suelo de 2 a 200 ppm .

La ingesta diaria de plomo depende de la fuente alimenticia pero se ha estimado que es alrededor de 500 mg/día .

Una vez absorbido el plomo tiende a acumularse en los huesos.

sa, borta, hígado, riñón y pulmones (Beliles, 1975).

Se ha mencionado que las partículas de plomo existentes en el aire de las ciudades como producto de la combustión de la gasolina representan un riesgo real para las poblaciones humanas expuestas, sobre todo la infantil, ya que el plomo daña severamente al sistema nervioso central a través de efectos bioquímicos desconocidos en células cerebrales y nervios periféricos (Cremer, 1984).

El plomo produce efectos tóxicos en el humano, los que fueron descritos por primera vez por el médico poeta griego Escamander hace más de 2000 años denominando a la enfermedad plumbismo o saturnismo (Chisalm, 1971). Se piensa que la intoxicación crónica por plomo contribuyó a la decadencia del Imperio Romano al reducirse la tasa de fertilidad (Taylor et al., 1974).

La intoxicación por plomo puede ser aguda o crónica. Los síntomas que se presentan son variados: sabor metálico, cólicos, náuseas, vómitos seguidos de fatiga, dolor de cabeza, pérdida de peso, alucinaciones, debilidad muscular, anemia y por último daño renal crónico acompañado de proteinuria, aminoaciduria e hiperuricemia (Beliles, 1975; Telisman et al., 1982).

El saturnismo puede tratarse clínicamente empleando agentes quelantes como el EDTA (ácido etildiaminoacético), dimercaprol

(2, 3-dimercapto-1-propanol) la penicilamina (beta-betadimetil cisteína) los cuales movilizan el plomo del esqueleto a los tejidos blandos aumentando su eliminación en la orina (Molina-Bellesteros, 1977).

El plomo interfiere con la liberación de acetilcolina, uniéndose al calcio lo que provoca disturbios en la función neuromuscular (Silbergeld et al., 1974; Pickett y Bornstein, 1984; Manalis et al., 1984).

Se ha demostrado que el plomo estimula algunas enzimas e inhibe otras (Tablas 1 y 2).

El plomo inhibe la actividad de las enzimas que son dependientes de la presencia de grupos SH libres, la manifestación más clara de estos efectos se produce en los disturbios de la biosíntesis del grupo hemo, el cual está acompañado de anomalías muy severas en el metabolismo de las porfirinas y coproporfirinas y particularmente de sus precursores ácido-delta-aminolevulínico (delta-ALA) y porfobilinógeno (Valle y Ulmer, 1972; Chiba y Kikuchi, 1984). El plomo inhibe el paso anterior a la condensación de la glicina con succinil CoA para formar delta-ALA y compete con el hierro para su incorporación en el grupo hemo (Figura 1)(Ver compuestos con grupo hemo en la tabla 3)(Yip y Dallman, 1984).

Además interfiere con la incorporación de la glicina en la globina de eritrocito de pato lo que ha sido relacionado con la anemia producida por los efectos tóxicos del plomo (Kerai y Lee, 1934).

Algunos de los agentes químicos presentes en el medio además de provocar efectos tóxicos pueden inducir alteraciones en el material genético o durante el desarrollo embrionario.

Las alteraciones en el material genético a nivel somático causan la carcinogénesis, si son a nivel de células germinales la mutagénesis y si son durante el desarrollo embrionario la teratogénesis.

Diferentes sales de plomo han mostrado producir diversos efectos en los organismos de la escala evolutiva, así el acetato de plomo induce nefritis cística crónica y neoplasmas, tanto adenomas como carcinomas, en el riñón de ratón (Boylan et al., 1962; Von Esch et al., 1962; Roe et al., 1965; Mao y Kolnar, 1967; Furst et al., 1976); el subacetato de plomo induce gliomas cerebrales en rata (Oyasu, 1970). En el hombre no ha podido establecerse una relación causa-efecto de carcinomas renal y pulmón por exposición ocupacional al plomo sin embargo debido a los efectos carcinogénicos inducidos por el metal en animales, se ha establecido como procarcinógeno y

por lo tanto como riesgo potencial para la salud humana (Cooper, 1976).

La capacidad reproductiva manifiesta como tamaño de camada, desarrollo fetal y sobrevivencia postnatal en ratas se ve altamente reducida cuando se administra acetato de plomo durante la gestación (Stowe y Goyer, 1971; Hackett et al., 1932; Hess y Sikov, 1932). También se ha descrito un aumento en la esterilidad en ratones tratados con subacetato de plomo (Varma et al., 1974).

El nitrato de plomo ha mostrado ser embrio y fetotóxico en ratas pero no teratógeno, demostrándose que la placenta representa una barrera parcial para el paso del metal (Mc Clain y Becker, 1975). Los agentes quelantes como el EDTA (ácido etil diaminotetracético) pueden incrementar o disminuir la toxicidad de los metales, de modo que al administrar EDTA + nitrato de plomo se produce un complejo quelante-Pb que tampoco es teratógeno en ratas (Mc Clain y Siekierka, 1975).

En Platymonas subcordiformes el cloruro de plomo no afecta el crecimiento ni la forma de la colonia (Hessler, 1975). En los musgos el plomo tiende a acumularse en las células a nivel del citoplasma y la membrana nuclear (Skaar y Ophus, 1972).

En Drosophila melanogaster el plomo produce alteraciones

enzimáticas en la esterasa y en la triosa fosfato isomerasa (Lower et al., 1976).

En el mono Macaca irus induce rompimientos cromatídicos y fragmentos (Deknadt et al., 1977), mientras que en el ganado vacuno no produce aberraciones cromosómicas ni cromatídicas (Leonard et al., 1974).

En el hombre la exposición a acetato de plomo in vivo e in vitro no produce aberraciones de ningún tipo (Schmid y Bau - chinger, 1973).

El resumen de los efectos tóxicos antes mencionados se en cuenta en la tabla 4.

Debido a que no es posible experimentar con el ser humano por razones éticas se han establecido numerosos sistemas de prueba para evaluar los efectos genéticos potenciales producidos por agentes químicos. De todos ellos la mosca de la fruta Drosophila melanogaster, que es el eucarionte mejor conocido desde el punto de vista genético, ha mostrado ser el método más versátil, rápido y eficiente in vivo para el bioensayo (Zimmering, 1975).

Su ciclo de vida es corto, dura aproximadamente 10 días a 25^o - 1^oC pasando por metamorfosis: huevo 1 día, larva de primer estadio 1 día, larva de segundo estadio 1 día, larva de

tercer estadio 3 días y pupa 4.2 días (Demerec, 1962).

Los agentes químicos pueden aplicarse por vía alimenticia, por inyección, por exposición gaseosa o por ducha vaginal (Lee, 1976). Dependiendo del sistema de cruza que se emplee, puede probarse en un solo experimento el espectro total de daño genético inducido tales como inducción de mutaciones letales dominantes que se detectan durante el desarrollo por eventos de oviposición café y blanco; pérdida total o parcial de cromosomas sexuales y de autosomas, no disyunción primaria, inducción de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo y translocaciones (Zimmering, 1975).

Las alteraciones antes mencionadas se detectan por el fenotipo manifiesto en los individuos, por lo tanto son alteraciones genéticas claras (Kilbey et al., 1981).

Además Drosophila ha demostrado tener en la fracción microsómica un paquete enzimático muy semejante al del hígado humano (Baars, 1980) lugar donde se ha demostrado que los agentes químicos se metabolizan.

Drosophila se emplea también para rastrear en zonas contaminadas los niveles de agentes químicos mostrando ser un magnífico dosímetro biológico.

En el presente trabajo se evaluará el daño mutagénico pro

ducido por el acetato de plomo en Drosophila melanogaster cuantificando la inducción de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en espermatozoide maduro.

MATERIAL Y METODOS

Sistema de cruces. Se emplearon machos silvestres Oregon R y hembras de la línea Basc también conocida como Müller 5 la cual contiene varios genes marcadores en el cromosoma X; B (Barra 57.0) que denota el ojo en forma de barra y es dominante, w^a (white-apricot 1.5) color de ojos durazno, es recesivo, y el gene sc^3 (scute 3.0), recesivo, que afecta el número y la forma de algunas cerdas suora alares y estenopleurales (Lindsley y Grell, 1963). El fenotipo es entonces, color del cuerpo silvestre y ojos color durazno en forma de barra.

La cruce progenitora es la siguiente:

P $B w^a sc^3 / B w^a sc^3$ x $+ / Y$
Hembras Basc Machos silvestres

F₁ $B w^a sc^3 / +$
Hembras con ojos
color silvestre (no
jo) en forma de mues-
cr.

P_1 (Cont.) $B w^{rsc^3} / Y$

Machos Base

$P_2 (F_1 \times F_1)$ $B w^{rsc^3} / +$ \times $B w^{asc^3} / Y$

F_2 $B w^{asc^3} / +$

Hembras muesca silvestre

$B w^{esc^3} / B w^{psc^3}$

Hembras Base

$B w^{asc^3} / Y$

Machos Base

$+ / Y$

Machos silvestres

Si el fenotipo de machos silvestres, que es igual al del a buelo progenitor, no aparece en la progenie de la segunda generación se cuantifica como una mutación letal recesiva ligada al sexo (Figura 2).

Administración. El acetato de plomo (Baker) se administró por inyección a machos adultos de 0 a 48 horas de edad. Se utilizaron agujas de vidrio construídas en el laboratorio esti rando una pipeta Pasteur a la flama de un micromechero, con el objeto de obtener una punta muy fina. A esta microjeringa se le adicione un bulbo de goma para poder suministrar la so-

lución.

Procedimiento experimental. Mediante pruebas preliminares se determinó la dosis letal media (LD_{50}), que se define como la concentración en la cual mueren la mitad de los machos tratados a las 48 horas y esta es la concentración más alta utilizada, en este caso 350 ppm, además se probaron dos concentraciones más: 750 y 650 ppm, para conocer la relación concentración-respuesta.

Se formaron lotes de cuatro frascos por cada concentración, en los que se colocaron 25 machos silvestres tratados y 50 hembras vírgenes Base por frasco, lo que da un total de 100 machos tratados por lote. El testigo se corrió paralelamente inyectándose a los machos con una solución de sacarosa al 5 %. A las 72 horas se eliminaron los progenitores y aproximadamente a los diez días se obtuvo la primera generación (F_1). Las hembras de la F_1 con fenotipo ojo en forma de máscara color silvestre fertilizadas por machos hermanos Base se colocaron en frascos homeonáticos (viales), uno por frasco, y se esperó a que emergiera la segunda generación (F_2) en la que se cuantificó la cantidad de viales que presentaron machos silvestres como normales y los que no los presentaron como inducción de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo. Estos últimos se guardaron

durante quince días más para corroborar en F_3 la persistencia del letal.

Medio de cultivo. Se preparó con 16 g de Agar-agar, 50g de harina de maíz, 20g de dextrosa, 23g de sacarosa, 12g de levadura de cerveza, 4 ml de nipagin y 4 ml de ácido propiónico - en 1000 ml de agua.

Los cultivos se mantuvieron a una temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 1$ y a una humedad constante de 60 %.

Procedimiento estadístico. Se hizo un experimento y tres repeticiones, las que no mostraron diferencias estadísticas por lo cual se sumaron, comprobándose la repetibilidad.

Para valorar estadísticamente los resultados se emplearon las tablas de Krattenbaum-Gowman (1970).

RESULTADOS

Para evaluar el efecto del acetato de plomo sobre la inducción de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo se cuantificaron los viales que presentaron machos silvestres como normales, y en los que no aparecía dicho fenotipo como letales.

Los datos que se muestran en la tabla 5 son el resultado de un experimento y tres repeticiones los cuales fueron estadísticamente sumables; en ella podemos ver el número y la frecuencia de letales obtenidos en la segunda generación en la cual la concentración mas alta utilizada, que corresponde a la LD₅₀ mostró ser estadísticamente significativa con una probabilidad menor al 5 % (Kastenbaum y Bowman, 1970).

En las figuras 3 y 4 se observa que hay un comportamiento lineal concentración-respuesta aún cuando los resultados no son significativos y que en la última concentración (850 ppm), que si resultó ser significativa, la curva se volvió exponencial.

DISCUSION

La prueba de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en Drosophila melanogaster fue desarrollada por H.J. Muller en 1927 para probar el efecto mutagénico de los rayos X. Este autor empleó un cromosoma X balanceado llamado ClB, el que fue reemplazado en 1943 por el cromosoma Base o Muller 5 con el cual se han probado la mayoría de los agentes químicos (Lee et al., 1933).

Las mutaciones letales recesivas ligadas al sexo pueden ser el resultado de mutaciones puntuales, delecciones pequeñas o rearrreglos cromosómicos (Auerbach, 1962) y por ello la prueba es capaz de detectar a los agentes químicos que pueden inducir mutaciones heredables desde cambios a nivel de una base en el ADN hasta efectos letales asociados a aberraciones grandes inducidas en el genoma. La gran sensibilidad de la prueba de letales recesivos hace que se emplee rutinariamente para detectar el efecto mutagénico de agentes químicos ambientales, ya que mide el efecto completo de daño genético inducido en las células germinales de un eucarionte in vivo.

La prueba de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo muestrea simultáneamente entre 600 y 800 loci, es decir alrede

dor del 30 % del cromosoma X lo que implica, si se toma en cuenta que el genoma de Drosophila consta de 5000 genes, una quinta parte de todo el genoma (Lee et al., 1953).

Existen diferencias en cuanto a la respuesta mutacional producida por agentes físicos y por agentes químicos. Con los primeros se ha podido establecer una relación dosis-respuesta ya que las radiaciones de longitud de onda corta (de 0.1 a 10 \AA) penetran en las células, se ponen en contacto con átomos provocando la emisión de electrones, produciéndose entonces iones, estas radiaciones ionizantes causan mutaciones por ionización directa del ADN o por radicales o moléculas ionizadas cerca del ADN (Avers, 1934).

Con los agentes químicos no puede establecerse esta relación ya que se provocan efectos farmacológicos y farmacocinéticos - tales como la entrada del agente, distribución, transporte a través de membranas, metabolismo, ya sea bioactivando o biodegradando al agente, llegada a la molécula blanco o bien la excreción del agente.

El acetato de plomo mostró ser poco tóxico ya que pudo emplearse a concentraciones relativamente altas para inducir daño genético en espermatozoide maduro de Drosophila melanogaster. Por los resultados obtenidos en el presente trabajo puede

decirse que el acetato de plomo es un mutágeno débil, ya que solamente se obtuvo una respuesta estadísticamente significativa en la concentración mas alta empleada, la que corresponde a la LD₅₀ y que según las tablas de Kastenbaum-Bowman (1970) es una respuesta límite o frontera ya que para una P=0.05 si es significativa mientras que para una P=0.01 no lo es, lo cual puede deberse al tamaño de la muestra.

Estos resultados están de acuerdo con los reportes de Nishijima (1975) en bacterias y con el de Ma et al (1984) quienes encontraron para el acetato de plomo una respuesta frontera (+/-) en la prueba de micronúcleos empleando a Tradescantia como organismo para el bioensayo.

TABLA 1. Enzimas estimuladas por acción del plomo.

<u>ENZIMA</u>	<u>FUENTE</u>	<u>REFERENCIA</u>
Fosfatasa alcalina.	Orina de cerdo de Guinea.	Secchi <u>et al.</u> , 1970.
Citocromo oxidasa.	Intestino de perro.	La Kasbeu <u>et al.</u> , - 1969.
Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.	Riñón de cerdo de Guinea.	Alessio <u>et al.</u> , 1970.
Deshidrogenasa glutámica.	Suero y orina de cerdo de Guinea.	Secchi <u>et al.</u> , 1971.
Transaminasa glutámico-pirúvica.	Suero y eritrocito de oveja.	Trpinac y Medakovic, 1968.
Transaminasa glutámico-oxaloacética.	Eritrocito de oveja.	Trpinac y Medakovic, 1968.
Deshidrogenasa láctica.	Suero y riñón de cerdo de Guinea.	Alessio <u>et al.</u> , 1970.
Esteroides 3 β -ol-deshidrogenasa.	Adrenalina de conejo.	Strada <u>et al.</u> , 1970.

(Tomado de Valle y Ulmer, 1972).

TABLA 2. Enzimas inhibidas por acción del plomo.

<u>ENZIMA</u>	<u>FUENTE</u>	<u>REFERENCIA</u>
Acetil colinesterasa.	Eritrocito de rata.	Ransa y Caljap, 1970.
Fosfatasa ácida.	Hígado y riñón de conejo.	Sroczyński y Zajusz, 1966.
Fosfatasa alcalina.	Suero humano y de conejo.	Kosmider, 1962; Ransa, 1969.
Delta-ALA dehidratasa.	Eritrocito de mamífero.	Vergano <u>et al.</u> , 1968.
Amino peptidasa.	Riñón de gato.	Hopsu <u>et al.</u> , 1967.
ATPasa.	Eritrocito humano.	Hasan <u>et al.</u> , 1967.
Citocromo oxidasa.	Intestino de perro.	Di Nunno <u>et al.</u> , 1970.

(Tomado de Valle y Ulmer, 1972).

TABLE 3. Proteínas y compuestos con grupo hemo.

Citocromos: b, c, a, a₃, P₄₅₀

Myoglobina

Hemoglobina

Catalasa

Trifosfato oxidasa

Clorofila

Vitamina B₁₂

Peroxidasas

(Tomado de Sánchez-Anzaldo, 1977).

TABLA 4. Efectos genotóxicos del plomo en diferentes organismos.

<u>ORGANISMO</u>	<u>ESECTOS</u>	<u>REFERENCIAS</u>
Bacterias	Respuesta límite o frontera (+/-).	Wishioka, 1975.
<u>Platymonas subcordiformes</u>	No afecta el crecimiento ni la forma de la colonia.	Beliles, 1975; Telisman <u>et al.</u> , 1982.
Musgos	Se acumula en las células a nivel de citoplasma y membrana nuclear.	Skaar y Ophus, 1974.
<u>Tradescantia</u>	Respuesta límite o frontera (+/-).	Ma, T.H. <u>et al.</u> , - 1934.
<u>Drosophila melanogaster</u>	Alteraciones enzimáticas: en la esterasa y en la triosa fosfato-isomerasa.	Lower <u>et al.</u> , 1976.
Pato	Produce anemia, ya que interfiere con la incorporación de la glicina en la globina de eritrocito.	Karai y Lee, 1984.
Ratón	Nefritis cística - crónica y neoplasmas en riñón.	Boyland <u>et al.</u> , 1962. Van Esch <u>et al.</u> , 1962. Roe <u>et al.</u> , 1976. Furst <u>et al.</u> , 1976.
	Aumento en la este- rilidad.	Varma <u>et al.</u> , 1974.

TABLA 4. (Continuación)

<u>ORGANISMO</u>	<u>ESECTOS</u>	<u>REFERENCIAS</u>
Ratón (Cont.)	Adenomas y carcinomas.	Mao y Molnar, 1967.
Rata.	Gliomas cerebrales.	Oyasu, 1970.
	Disminución en la habilidad reproductiva.	Stowe y Goyer, 1971. Hackett <u>et al.</u> , 1982. Hess y Sikov, 1982.
	Efectos embrio y fetotóxicos.	Mc Clain y Becker, 1975.
Ganado vacuno	No induce aberraciones cromosómicas ni cromatídicas.	Leonard <u>et al.</u> , 1977.
<u>Macaca irus</u>	Induce rompimientos cromatídicos y fragmentos.	Deknutt <u>et al.</u> , 1977.
Humano <u>in vitro</u>	No produce aberraciones de ningún tipo.	Schmid y Bauchinger, 1973; Bauchinger y Gasiorok, 1980.
	Aumento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas.	Beek y Oboe, 1974.
<u>Individuos expuestos</u>	Sabor metálico, cólicos, náuseas, vómitos seguidos de fatiga, dolor de cabeza, pérdida de peso, alucinaciones,	Beliles, 1975; Telisman <u>et al.</u> , 1982.

TABLA 4. (Continuación)

<u>ORGANISMO</u>	<u>ESECTOS</u>	<u>REFERENCIAS</u>
Humano <u>Individuos</u> <u>exnuestos</u> (Cont.)	debilidad muscular, anemia, daño renal acompañado de ami- noaciduria, prote- nuria e hiperurice- mia.	
	Aumento en la fre- cuencia de aberrar- ciones.	Garza-Chapa <u>et al.</u> , 1977; Högstedt <u>et</u> - <u>al.</u> , 1979; Forni <u>et</u> <u>al.</u> , 1980.
	No encuentran in - cremento en la fre- cuencia de aberrar- ciones.	O'Riordan y Evans,- 1974; Maki-Paakkanen <u>et al.</u> , 1981.

TABLA 5. Número y porcentaje de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo inducidas en machos Oregon R de Drosophila melanogaster.

CONCENTRACION (ppm)	NUMERO DE CROMO- SOMAS PROBADOS	NUMERO DE LETA- LES INDUCIDOS	$S_{\bar{x}}$	PORCENTAJE DE LETALES
Testigo	1178	7	± 0.4785	0.59
650	1285	11	± 0.4785	0.86
750	1061	10	± 0.6442	0.94
850	1327	28	± 2.1600	2.11*

* Significativo al 5 % en las tablas de Kastenbaum-Bowman (1970).

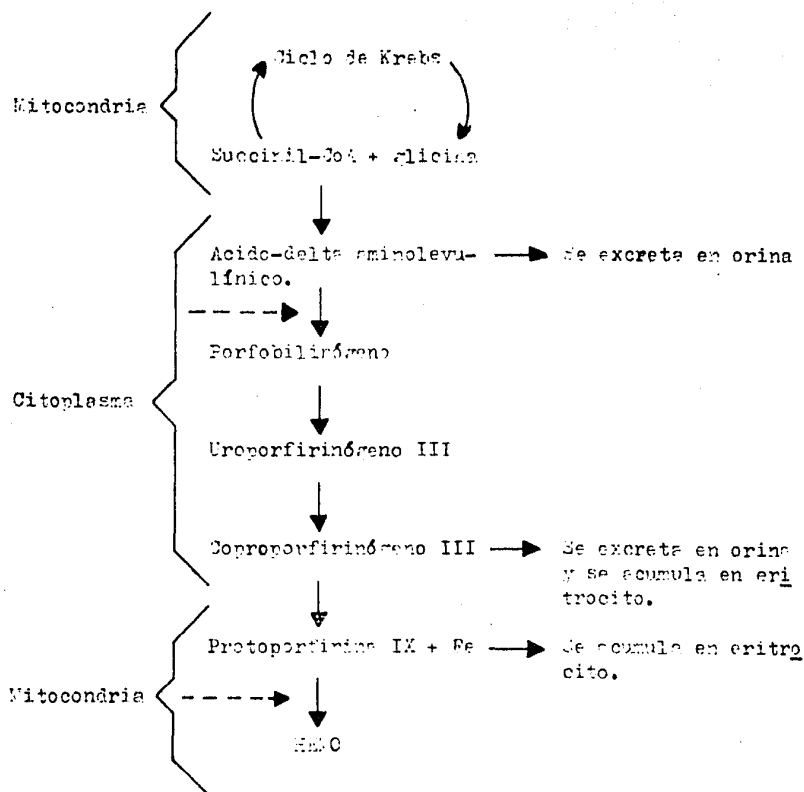


FIGURA 1. Biosíntesis del grupo hemo. Es inhibida por el plomo en dos pasos (flechas punteadas) acumulándose en los intermediarios (Comitee of Biological effects of atmospheric pollutants, 1972).

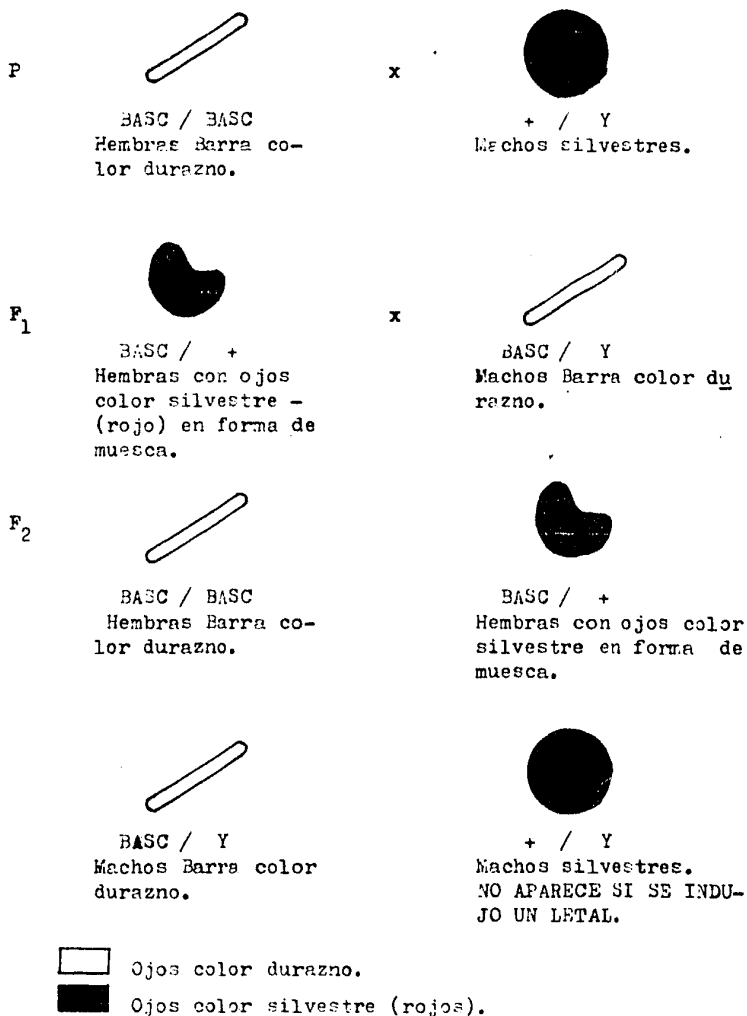


FIGURA 2. Sistema de cruzas $BASC / +$ para detectar mutaciones letales recesivas ligadas al sexo.

Número de
letales in-
ducidos.

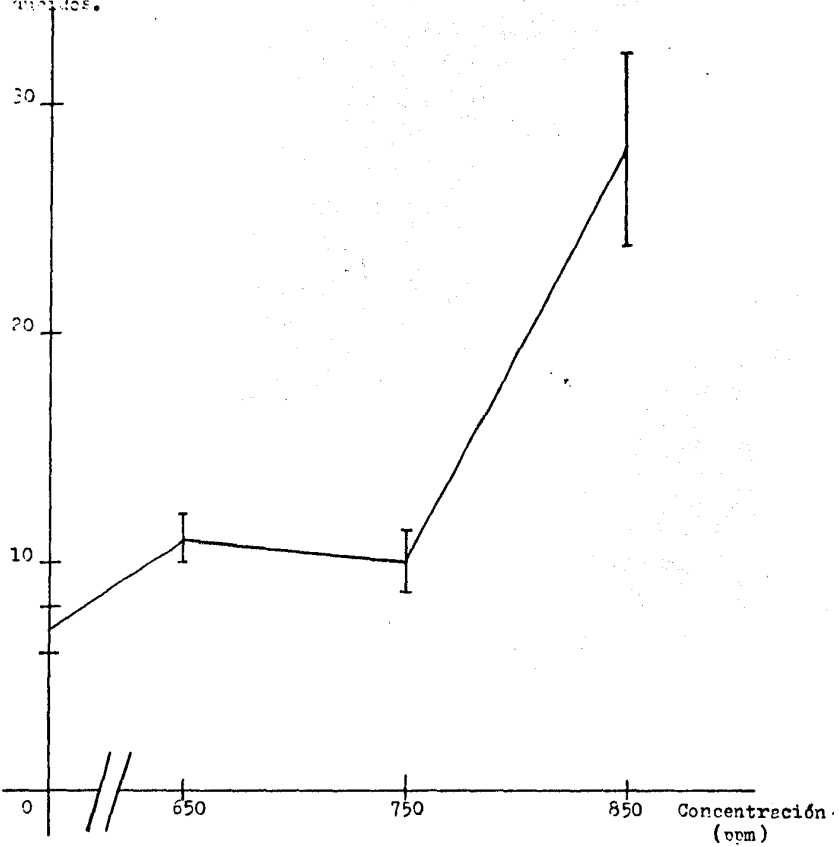


FIGURA 3. Número de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo inducidas por acetato de plomo al tratar a los machos progenitores de Drosophila melanogaster

Frecuencia de
letales inducidos

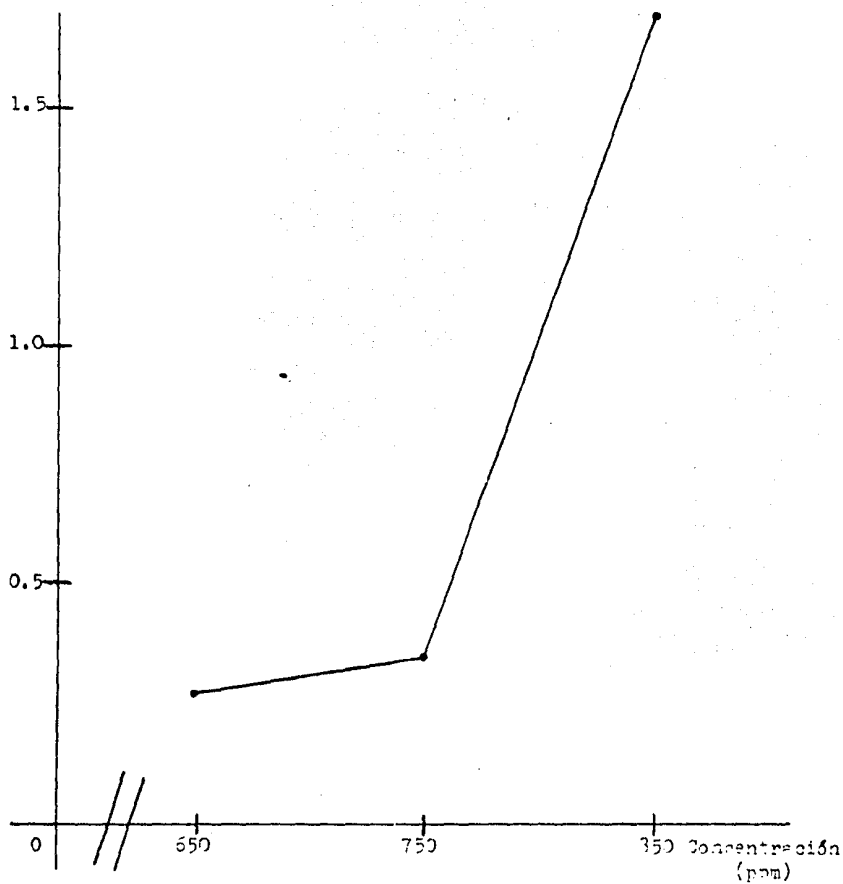


FIGURA 4. Frecuencia de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo (- testigo) inducidas por acetato de plomo al tratar a los machos progenitores de Drosophila melanogaster.

BIBLIOGRAFIA

- Auerbach, Ch. (1962) Test for sex-linked lethals in irradiated rats. *Genet. Res. Camb.* 3, 444-447.
- Avers, Ch. (1934) Mutation. En: Genetics. Willard Grant - Press. Boston, U.S.A. pp 371-401.
- Beers, A.J., (1930) Preliminary studies on the ability of - Drosophila microsomal preparations to activate mutagens and carcinogens. *Mutat. Res.* 72, 257-264.
- Bauchinger, W. y K. Gasiorok (1930) Chromosome analysis on human lymphocytes after combined treatment with lead, cadmium and zinc. 10th. Annual Meeting of EMS Greece. Abstracts p 55.
- Beek, B. y G. Obe (1974) Effects of lead acetate on human leucocyte chromosomes in vitro. *Experientia.* 30, 1006-1007.
- Beliles, R.P. (1975) Metals. En: Toxicology. Casarett, L.J. y Dould J. editores. Macmillan Pub. Co, Inc. Nueva York, Toronto, Londres, pp 477-482.
- Bijlsma, J.B. y H.F. De France (1976) Cytogenetic investigations in volunteers ingesting inorganic lead. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 38, 145-148.
- Boyland, E., C.E. Dukes, P.L. Grover y B.C.V. Mitchley (1962) The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats. *Br. J. Cancer* 16, 283-288.
- Chiba, M. y M. Kikuchi (1984) The in vivo effects of manganese and zinc on delta-aminolevulinic-acid dehydratase activity inhibited by lead. *Tox. Lett.* 20, 143-147.
- Chisalm, J.J. (1971) Lead poisoning. *Sci. Amer.* 224, 15-23.

- Comitee of Biological Effects of Atmospheric Pollutants (1972) Lead: airborne lead in perspective. Publication number ISBN 0-309-01941-3. National Research Council. National Academy of Sciences, Washington, D.C.
- Cosser, W.C. (1976) Cancer mortality patterns in the lead industry. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271, 250-259.
- Cremer, J.E. (1984) Possible mechanisms for the selective neurotoxicity. En: Biological effects of organolead compounds. Philippe Grandjean, M.D. editor. C.R.C. Press, Inc. Boca Raton, Florida pp 207-218.
- Deknutt, G.H., A. Colle y G.B. Gerber (1977) Chromosomal abnormalities in lymphocytes from monkeys poisoned with lead. *Mutat. Res.* 45, 77-83.
- Demerec, M. y B.P. Kaufman (1962). Guía de Drosophila. Introducción a la genética y citología de Drosophila melanogaster. Institución Carnegie de Washington Cold Spring Harbor, - Nueva York. Producción Dr. Rodolfo Félix Estrada. I.N.E.N. México, 1975, 56p.
- Forni, A., A. Sciame, P.A. Bertazzi y L. Alessio (1980) Chromosome and biochemical studies in women occupationally exposed to lead. *Arch. Environ. Health* 35, 139-145.
- Furst, A., E. Schlander y D.P. Sasmore (1976) Mutagenic activity of lead chromate. *Cancer Res.* 36, 1779-1783.
- Garza-Chana, R., G.H. Isal-Garza, y E. Volino Ballesteros (1977) Análisis cromosómico en personas profesionalmente expuestas a contaminación por plomo. *Arch. Invest. Med.* 3, 11-20.
- Hackett F.L., J.O. Hens y M.R. Sikov (1982). Effect of dose level and pregnancy on the distribution and toxicity of intravenous lead in rats. *J. Tox. Env. Health* 1, 1097-1020.

- Hess, J.O. y W.R. Sikov (1982) Distribution and effects of in travenous lead in the fetoplacental unit of the rat. J. Tox. Env. Health 2, 1021-1032.
- Hessler, A. (1975) Effects of lead on algae. 2. Mutagenesis experiments on Platymonas subcordiformis (Chlorophyta: volvocales). Mutat. Res. 31 43-47.
- Högstedt, B., A.H. Kolnig, P. Mitelman y A. Shultz (1979) Correlation between blood-lead and chromosomal aberrations. Lancet 2, 3136.
- Index Merck (1963) Lead. Merck and Co., Inc. 3a. ed. U.S.A. 611-612.
- Karai, I., S.I. Lee (1984) Combined effects of lead and EDTA on $Ca^{+} K^{+}$ ATPase activity of erythrocyte membranes. J. Tox. Env. Health 12, - 721-730.
- Kastenbaum M.A. y K.O. Bowman (1970) Tables for determining the statistical significance of mutation frequencies. Mut. Res. 2, 527-549.
- Kilbey, B.J., D.J. Mac Donald, C. Auerbach, F.H. Sobels y E.N. Vogel (1981) The use of Drosophila melanogaster in test for environmental mutagens. Mutat. Res. 35, 141-146.
- Lee, W.R. (1976) Chemical Mutagenesis. En: The genetics and biology of Drosophila. Ashburner, M. y E. Novitski editores. Academic Press - Inc. LTD. Londres. 1299-1341.
- Lee, W.R., S. Abrahamson, R. Valencia, E.S. Von Halle, H.F. - Würgler y S. Zimmering (1983) The sex-linked recessive lethal test for mutagenesis in Drosophila melanogaster. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res. 123, 183-279.

- Leonard, A., G.H. Dekruet y N. Debackere (1974) Cytogenetic investigations on leucocytes of cattle intoxicated with heavy metals. Toxicology 2, 263-273.
- Lindsley, D.L. y E.H. Grell (1968) Genetic variations of Drosophila melanogaster, Carnegie Institution of Washington Publication. Washington.
- Lower, W.R., V.K. Drobney, P.S. Rose y C.W. Putnam (1975) Environmental and laboratory monitoring - of biotic indicators of heavy metals. - Intat. Res. 23, 186.
- Ma, T.H., M.Y. Harris, V.A. Anderson, I. Ahmed, K. Mohammad, J. L. Boré y G. Lin (1984) Progenetic - micronucleus (Tru-d-13K) test on 140 health related agents. Intat. Res. 133, 157-167.
- Maki-Paakkänen, M. Sorsa y H. Vainio (1981) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in lead-exposed workers. Hereditas 34, 263-275.
- Kanalis, R.S., G.P. Cooper y S.L. Pomeroy (1984) Effects of - lead on neuromuscular transmission in - the frog. Brain Res. 234, 25-100.
- Mao, P. y J.J. Molnar (1967) The fine structure and histochemistry of lead-induced renal tumours in rats. Am. J. Pathol. 50, 571-580.
- Mc Clain, R.M. y B.A. Becker (1975) Teratogenicity, fetal toxicity and placental transfer of lead - nitrate in rats, Toxicol. Appl. Pharmacol. 31, 72-82.
- Mc Clain, R.M. y J.J. Siekierka (1975) The effects of various chelating agents on the teratogenicity of lead nitrate in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 31, 434-462.

- Molina-Bellesteros, G. (1977) Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. Gaceta Médica de México 113, 213-221. Terapéutica 233-237.
- Muller, H.J. (1927) Artificial transmutation of the gene. -- Science, N.Y. 66, 34-37.
- Nishioka, M. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. Mutat. Res. 31, 135-139.
- O'Riordan, M.L. y H.J. Evans (1974) Absence of significant - chromosome damage in males occupationally exposed to lead. Nature 247, 50-53.
- Oyasu, R., H.A. Battifora, R.A. Clasen, J.H. McDonald y G.K. - Hess (1970) Induction of cerebral gliomas in rats with dietary lead subacetate, and 2-acetamidofluorene. Cancer Res. 30 1248-1261.
- Pickett, J.B. y J.C. Bornstein (1934) Some effects of lead at mammalian neuromuscular function. Am. J. Physiol. 246, 271-276.
- Roe, F.J.C., E. Boyland, C.E. Dukes y B.C.V. Mitcheey (1965) Failure of testosterone or xanthopterin to influence the induction of renal neoplasms by lead in rats. Br. J. Cancer - 19, 860-866.
- Sánchez-Anzaldo, J. (1977) Aspectos bioquímicos de la intoxicación por plomo. Gaceta Médica de México 113, 221-223.
- Schmid, E. y M. Bauchinger (1973) Chromosome analysis in mammalian cells after exposure to lead in vitro and in vivo. Mutat. Res. 21, 49.
- Silbergeld, E.K., J.T. Fales, A.M. Goldberg (1974) Evidence for a junctional effect of lead on neuromuscular function. Nature 247, 49-50.

- Skær, H. y E. Johns (1972) Lead accumulation within nuclei of moss leaf cells. *Nature* 241, 215-216.
- Stowe, H.D. y R.A. Goyer (1971) The reproductive ability and progeny of F₁ lead toxic rats. Fertility and Sterility 22, 755-760.
- Taylor, W., A.K.B. Molyneux, E.S. Blackadder (1974) Lead over-absorption in a population of oxy-gas - burners. *Nature*. 247, 53-54.
- Telisman, S., A. Kersanc y D. Prpicmaj (1982) The relevance - of arguments for excluding lead from - the recommended biological limit values in occupational exposure to inorganic - lead. (WHO 1980). *Int. A. Occup.* 50, - 397-412.
- Valle, B.L. y D.D. Ulmer (1972) Biochemical effect of mercury, cadmium and lead. *Ann. Rev. Biochem.* 41 91-128.
- Van Esch, G.J., H. Van Genderen y H.M. Vink (1962) The induction of renal tumours by feeding of basic lead acetate to rats. *Br. J. Cancer* 15, 239-297.
- Varma, M.M., S.R. Joshi y A.O. Adeyemi (1974) Mutagenicity and infertility following administration of lead subacetate to swiss male mice. *Experientia* 30, 436-437.
- Yip, R. y P.R. Dallmen (1984) Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin-roles of iron deficiency and lead toxicity. *J. Pediat.* 104 710-713.
- Zimmering, S. (1975) Utility of Drosophila of potential chemicals mutagens. *Ann. New York Acad. Sci.* 262, 26-33.