

---

## ALGUNAS CERTEZAS ENTRE LAS TANTAS PREGUNTAS DE LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS ACERCA DEL GENOMA DE LOS PRIMATES

### Some Certainties Among the Many Questions of the Last 10 Years about the Primate Genome

MARIELA NIEVES<sup>1</sup>, Ph.D.; MARTA D. MUDRY<sup>1</sup>, Ph.D.

<sup>1</sup> CONICET & GIBE (Grupo de Investigación en Biología Evolutiva).

Departamento de Ecología, Genética y Evolución (EGE). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEyN). Universidad de Buenos Aires (UBA). Buenos Aires, Argentina. Teléfono: 5411-4576-3348 int. 261 Fax: 5411-4576-3354.

Correspondencia: mnieves@ege.fcen.uba.ar

Presentado 27 de enero de 2011, aceptado 28 de junio de 2011, correcciones 1 de julio de 2011.

#### RESUMEN

En el año 2000 se presentó lo que se dio en llamar nuestro *libro de la vida*, el primer borrador del genoma humano. Aquello generó grandes expectativas por sus potenciales en beneficio de las ciencias biológicas. ¿Qué ha sucedido diez años después? Se conoce el número de genes que forman parte de nuestro genoma y se determinó la función de algunos de ellos. Se conocen las secuencias de tres genomas completos de mamíferos, *Mus musculus*, *Pan troglodytes* y *Sus scrofa* y genomas completos o borradores de otros numerosos eucariota (otros animales, plantas, hongos y protistas) y procariota (Archea y Bacterias), ver: <http://ncbi.nlm.nih.gov/genomes/static/gpsatat.html>. Sin embargo, el estudio del genoma no se limita a la mera descripción de las secuencias que lo componen. Las respuestas que se elaboren tendrán enfoques muy diversos, desde evolución y conservación de la biodiversidad hasta terapia génica y transformación maligna, donde el estudio de las particularidades individuales y poblacionales requiere fuentes de información tanto pasadas como actuales sobre estos genomas en estudio. Así, los avances en ciencia siempre son provisorios y por tanto, plausible de continuarse, completarse e incluso reinterpretarse ya que, conforme avanzamos en el conocimiento van surgiendo nuevos interrogantes.

**Palabras clave:** primates, dinámica genómica, cromosomas y heterocromatina.

#### ABSTRACT

In 2000 the first draft of the human genome, what became known as our book of life, was presented. It generated high expectations for its potential applications to the benefit of the biological sciences. What happened 10 years later? We know how many genes we have in our genome and analyzed the function of some of them. Nowadays, we know the sequences of 3 mammalians genomes: *M. musculus*, *P. troglodytes* y *S. scrofa* and the genomes

or borradores from other eucaryotes (other animals, plants, fungi and protists) and procaryotes (Archea and Bacterias). However, the study of the genome is not merely a description of the sequences that compose it. The answers provided will have very different approaches from evolution and conservation of biodiversity to gene therapy and malignant transformation, where the study of individual and population particularities requires sources of information both past and present on these genomes under survey. Thus, advances in science are always provisional and therefore liable to be continued, completed and even reinterpreted as we advance in knowledge, new questions arise.

**Key words:** Primates, genome dynamics, chromosomes and heterochromatin.

## INTRODUCCIÓN

Estudiar las características ecológicas, organización social, patrones de comportamiento, así como la fisiología, biogeografía, y variabilidad genética, han permitido interpretar el proceso especiogénico en un dado grupo taxonómico. En este contexto, y hoy en el siglo XXI, se sabe que la enorme diversidad observable a nivel morfológico (aún considerando solo el fenotipo externo) se puede rastrear hasta llegar a encontrarnos indagando en la intimidad del genoma mismo. La reciente genómica comparada, con sus distintos matices y aplicaciones, proporciona nuevos elementos que permiten un enfoque poderoso para comprender la evolución del genoma y las funciones de los genes con un nivel de detalle imposible de imaginar hasta hace poco tiempo atrás. La presentación del primer borrador del genoma humano (Lander *et al.*, 2001; Venter *et al.*, 2001) generó grandes expectativas por sus potenciales aplicaciones en beneficio de las ciencias biológicas. ¿Qué ha sucedido diez años después?, ¿qué avances impulsó este gran proyecto científico? Entre otras particularidades, se llegó a conocer cuántos genes existen en nuestro genoma, se determinaron las funciones de algunos de ellos, o analizaron regiones de ADN que se creía que no cumplían función alguna. En este sentido, el proyecto genoma humano (PGH) permitió comprender que los seres humanos y otros animales además de los restantes primates, compartimos de forma general, el mismo conjunto de genes que codifican proteínas. La información genética que constituye a cada individuo y a la especie como unidad de análisis, está compuesta tanto por ADN informativo (eucromatina) como también por otro, no estrictamente informativo a nivel de expresión génica (heterocromatina). Mientras que en el genoma de *Drosophila* la proporción y distribución de los bloques de heterocromatina exhiben importantes efectos de posición y se les reconoce un rol en la especiogénesis del grupo, en el genoma de *Homo sapiens*, así como de otros primates y vertebrados, aún hoy se discute y existe controversia, acerca del papel de la heterocromatina en la modulación genómica. Particularmente, en el caso de primates no humanos hemos tenido oportunidad de observar y caracterizar una interacción eucromatina-heterocromatina en la que nos detendremos con mayor amplitud más adelante. Hoy sabemos que el estudio del genoma no se limita a la descripción de las secuencias génicas que lo componen. El estudio de las relaciones entre el genoma como un todo y los agentes externos que influyen en su modulación puede recurrir, para un mejor conocimiento e interpretación de los cambios detectables, al empleo de fuentes de información tanto pasadas como

---

actuales. La interacción e integración de datos provenientes de diferentes disciplinas ha cobrado un valor sustancial al momento de realizar inferencias. El estudio tanto de los procesos como de los organismos y sus relaciones, se reúnen en los análisis de carácter filogenético generando la evidencia total como concepto marco (Kluge, 1989). En este contexto es que en primates orientamos el análisis hacia datos disponibles que colaboraran en una interpretación más acabada del proceso de especiación. Entre los diversos mecanismos descritos, el más aceptado hace referencia al papel que tienen las reorganizaciones cromosómicas en la evolución de los primates, particularmente neotropicales (Dutrillaux y Couturier, 1981; King, 1987; Dutrillaux *et al.*, 1986; Clemente *et al.*, 1990; Seuánez *et al.*, 2005; Stanyon *et al.*, 2008). Así recordemos que, el interés por conocer y analizar las relaciones evolutivas entre los diferentes grupos de primates a partir del estudio de sus cromosomas, con la aplicación de distintas técnicas de tinción diferencial, data de la década del 70 (de Grouchy *et al.*, 1972; Egozcue *et al.*, 1973; Dutrillaux *et al.*, 1975). En la actualidad, los avances tecnológicos acontecidos, no solo en el campo físico de la microscopía con el desarrollo y aplicación de tinciones muy diversas, sino también en la consideración de principios de distintas áreas de la biología y la genética (Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH), multi-FISH, PRINS, CGH, *array*-CGH), permiten obtener información más completa de la historia de nuestros cromosomas y de la dinámica del genoma y sus interacciones. En primates neotropicales, los análisis moleculares son congruentes en el establecimiento de la relación filogenética de distintos géneros (Schneider *et al.*, 1993; Canavez *et al.*, 1999; von Dornum y Ruvolo, 1999; Asuncion *et al.*, 2003; Ruiz-García *et al.*, 2007).

A modo ilustrativo abordaremos algunos de los múltiples trabajos que comparan, a nivel cromosómico y evolutivo, datos provenientes del estudio de distintos primates. Si bien no es posible realizar dataciones directamente a partir de cromosomas, la información que nos brindan, permitiendo individualizar a cada especie, distinguiéndolas de las demás, puede sumarse a datos emergentes de estudios genéticomoleculares y generar así nuevas propuestas filogenéticas. Cuando se compara a primates neotropicales (Ceboidea) con Hominoidea, se observa que los genomas de los monos capuchinos (*Cebus*, Ceboidea), el hombre (*H. sapiens*, Hominoidea) y el chimpancé (*Pan troglodytes*, Hominoidea) comparten entre 85 y 99% de homeología a nivel de secuencias eucromáticas (Richard *et al.*, 1996; Seuánez *et al.*, 2005; Pollard, 2009).

Más interesante aún, es que a pesar de haber divergido hace 39 millones de años, estas taxa exhiben un tamaño de genoma similar (Dumas *et al.*, 2007). En este contexto surge una clara evidencia, “estamos emparentados”, y una lógica reflexión “¿cuán emparentados estamos?, ¿es cuantificable esa cercanía?”

El estudio comparativo de esas tres taxa de primates que muestran similares características comportamentales, fisiológicas, reproductivas, sociales y genéticas: el mono capuchino, el chimpancé y el hombre, orienta algunas de las nuevas respuestas (Visalberghi, 1997; Fleagle, 1999; García *et al.*, 1999; Ortiz *et al.*, 2004; entre otros). El genoma humano se distribuye en 46 cromosomas, en tanto que el de chimpancé en 48 y el de capuchino entre 52 y 54, según la especie (Tjio y Levan, 1956; Young *et al.*, 1960; Seuánez *et al.*, 2005). Entre nosotros y el chimpancé, a nivel cromosómico, solo nos separa la fusión de los cromosomas 12 y 13 del chimpancé para dar origen al cromosoma 2 de humano (Clemente *et al.*, 1990). A nivel genómico, compartimos 99% de identidad de secuencia

y según investigaciones recientes, nos distinguiría la expresión diferencial de determinados genes en el cerebro (Pollard, 2009). ¿Qué es lo que sucede con respecto a *Cebus*? Dentro de los primates neotropicales, el mono capuchino está considerado como aquél que presenta el cariotipo más ancestral, es decir, de los monos sudamericanos el que lleva en sus cromosomas la información más conservada y compartida con el ancestro común a todos (Dutrillaux y Couturier, 1981; Richard *et al.*, 1996; García *et al.*, 2002). A la vez, es aquel que a nivel de eucromatina comparte mayor similitud con el cariotipo de *Homo sapiens*, un 85% de homeología para ser más precisos (Richard *et al.*, 1996). Otra característica común a los tres grupos la encontramos en el tamaño del genoma, porque en las tres taxa ronda ocho picogramos (pg) (Gregory, 2011).

Si tomamos en consideración la relación del genoma con el ambiente, hace varias décadas se determinó que el genoma es blanco de ataque por acción de diferentes agentes físicos, químicos, biológicos o incluso virales. En este sentido, luego de realizar estudios comparativos entre humano y mono capuchino, hoy podemos afirmar que dichos blancos están localizados en regiones cromosómicas homologables entre los distintos cariotipos tomados de a pares (Borrell *et al.*, 1998; Mudry *et al.*, 2011; Fig. 1). Es evidente que hoy día las investigaciones van más allá del genoma. Ya se habla de trabajar en la era postgenómica. Algunos científicos hablan incluso de operómica al hacer referencia al conjunto de abordajes que estudian todo el trayecto que va desde el ADN, pasando por el ARN, hasta las proteínas y el análisis molecular y celular de sus funciones. Así se trabaja en estudiar los mecanismos que gobiernan los niveles relativos de expresión y las formas de esa expresión de las proteínas de cada tejido u órgano en situaciones de salud, enfermedad o terapia. Esta es un área del conocimiento que se promueve continuamente por su amplitud de aplicación e interés en salud humana, animal y vegetal (Hanash, 2003).

Es justamente en los últimos diez años cuando se ha empezado a publicar sobre el rol de ciertas proteínas, de todas ellas en nuestro caso es de interés HP-1, (*heterochromatin-specific chromosomal proteína*) descrita como proteína asociada al silenciamiento de genes (telómeros y regiones pericentroméricas principalmente), y a la vez, con un papel fundamental en el empaquetamiento de la heterocromatina (James y Elgin, 1986; Eissenberg *et al.*, 1990). Si bien fue descrita inicialmente en la mosca *D. melanogaster*, está altamente conservada evolutivamente tanto en hongos como en plantas y animales (Kwon y Workman, 2008). Llamativamente, se ha afirmado que HP1 estaría involucrada en un amplio rango de funciones nucleares incluyendo la transcripción y regulación de genes eucromáticos y su participación en la propia arquitectura nuclear (Lomber *et al.*, 2006). Así, HP1 –entre otras proteínas aún desconocidas–, estaría cumpliendo un rol importante en la relación eucromatina-heterocromatina, poniendo en evidencia la complejidad de la dinámica de esa interacción. Es aquí donde nuevamente surgen los primates como modelo de trabajo interesante en la discusión acerca del posible papel evolutivo de la heterocromatina. Particularmente el género *Cebus*, como ya hemos comentado, es un excelente caso para analizar la presencia de HP1 en las regiones de interacción eucromatina-heterocromatina –ampliamente representada en sus cariotipos– (Fig. 1). Con estos nuevos avances del conocimiento disponemos de una fuente de información directamente relacionada con el funcionamiento y regulación del genoma que complementa las posibles inferencias realizadas a partir del análisis cariológico y seguramente generará nuevas incógnitas.

## Cromosoma 11 de *Cebus libidinosus*

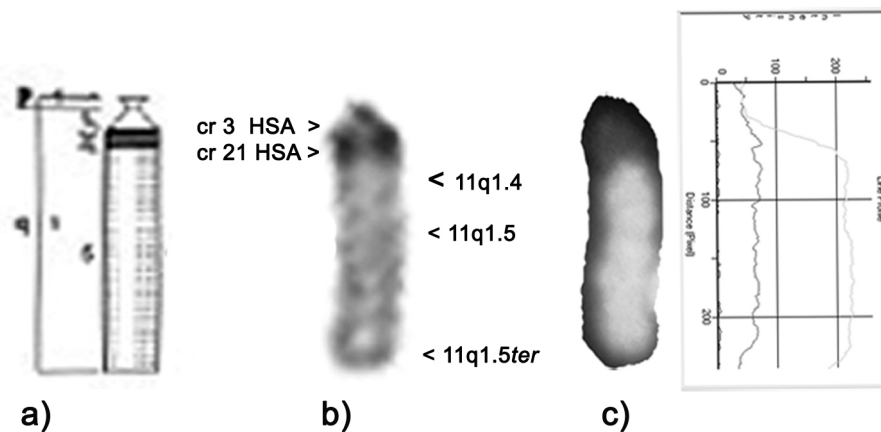


Figura 1. Avances en genómica comparada. a) Década de los años 70: microscopía óptica y coloraciones diferenciales. Ideograma del patrón de bandas G y C en cromosomas eucariotas, identificación de bandas, subbandas y regiones cromosómicas. b) Década de los años 90: microscopía óptica y fluorescente. Zoo-FISH: a la izquierda del cromosoma con bandas G, corroboración de la sintenia 3/21 de cromosomas de humano en la región eucromática; a la derecha identificación de regiones blanco de ataque por radiaciones ionizantes y agentes químicos (Mudry *et al.*, 2011) en la región heterocromática. c) En 2006: microscopía de fluorescencia. CGH: en verde exceso de heterocromatina en uno de los genomas en estudio con respecto al otro. A la derecha el perfil de intensidad de fluorescencia del mismo cromosoma (Nieves *et al.*, 2010).

La citogenética nos brinda la posibilidad de utilizar herramientas que permiten abordar interrogantes del estilo de “¿cuánto nos parecemos?” y aportar posibles interpretaciones al análisis de las diferencias entre genomas. Entre ellas, la técnica que se denomina hibridación genómica comparada (CGH, por su sigla en inglés) que permite cuantificar dichas diferencias. A través de un experimento en el que se ponen en contacto dos genomas, por ejemplo el del chimpancé y el del capuchino, toda la información que sea compartida entre ambos se bloquea y queda en evidencia aquella que está presente en uno y/o está ausente en el otro. En el caso puntual del humano y el chimpancé, las mayores diferencias se han encontrado en la porción del genoma denominada heterocromatina o ADN no codificante, en relación a la expresión génica, donde la dinámica de interacción eucromatina-heterocromatina adopta particularidades según los distintos casos (Toder *et al.*, 1998; Wilson *et al.*, 2006). El chimpancé presenta una cantidad considerable de heterocromatina en su genoma para la cual hasta el presente no se ha encontrado homeología con el humano, lo mismo se observa en el capuchino (Nieves *et al.*, 2005). Algo aún más interesante es que al comparar los genomas del mono capuchino y el humano también hemos observado similitudes más allá de la información específica de los genes (Nieves y Mudry, 2009; Fig. 1).

En este mismo contexto cuantitativo del análisis del genoma, un mecanismo que ha sido considerado fundamental para la generación de novedades evolutivas es la duplicación

de segmentos cromosómicos y los genes asociados (Ohno, 1970). La importancia de la duplicación génica en la evolución humana se evidencia por los numerosos estudios que han documentado diferencias en el número de copias de ADN entre el humano y otros primates (Dumas *et al.*, 2007). Estos estudios han utilizado diversos enfoques basados en la caracterización y descripción de los cariotipos, el mapeo físico de clones, arreglos genómicos de cobertura parcial, el borrador de la secuenciación del genoma, y la secuencia de alta calidad del cromosoma 21 de chimpancé (ortólogo al cromosoma 22 de humano) (Wilson *et al.*, 2006). Mediante *array*-CGH estos autores han identificado 63 segmentos cromosómicos (192 genes) de tamaño variable que, según sus inferencias, evidencian un aumento en el número de copias en humanos en relación con el chimpancé. Un mayor número de copias de un grupo de genes, en este caso relacionados con las histonas, indicaría que la alteración de dosis de proteínas histónicas puede ser un mecanismo evolutivo importante.

Con el detalle de estos ejemplos nos propusimos remarcar que conocer la dinámica del genoma va mucho más allá de tan solo precisar las secuencias nucleotídicas que lo componen o incluso, analizar las relaciones que pueden guardar entre ellas. La funcionalidad del genoma y su expresión hacen que hoy el énfasis de los estudios se interne en indagar acerca del proteoma porque allí se presentan nuevos interrogantes. Si bien a medida que avanzamos en el conocimiento van surgiendo nuevos cuestionamientos, este trabajo nos brinda la oportunidad de debatir y contribuir con algunas de las respuestas que a su vez generan nuevas hipótesis que permiten continuar indagando en torno a la complejidad del genoma pues aún existen numerosos tópicos por profundizar.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos la invitación a participar en la publicación de las memorias de la Cátedra José Celestino Mutis: "Todo lo que usted quiere saber de genética y nunca se atrevió a preguntar". Los proyectos de investigación a partir de los cuales surgieron algunos de los hallazgos discutidos fueron subsidiados por MDM-CONICET (PIP5012/112) y UBACyT (X154).

#### BIBLIOGRAFÍA

ASCUNCE MS, HASSON E, MUDRY MD. COII: A Useful Tool for Inferring Phylogenetic Relationships Among New World Monkeys (Primates, Platyrrhini). *Zool SCR.* 2003;32(5):397-406.

BORRELL A, PONSÀ M, EGOZCUE J, RUBIO A, GARCÍA M. Chromosome Abnormalities in Peripheral Blood lymphocytes from *Macaca fascicularis* and *Erythrocebus patas* (Cercopithecidae, Catarrhini) after X-ray Irradiation. *Mutat Res-Fund Mol M.* 1998;403(1-2):185-198.

CANAVEZ FC, MOREIRA MA, BONVICINO CR, PARHAM PR, SEUÁNEZ HR. Evolutionary Disruptions of Human Syntenic Groups 3, 12, 14, and 15 in *Ateles paniscus chamek* (Platyrrhini, primates). *Cytogenet Cell Genet.* 1999;87(3-4):182-188.

CLEMENTE IC, PONSÀ M, GARCÍA M, EGOZCUE J. Evolution of the Simiiformes and the Phylogeny of Human Chromosomes. *Hum Genet.* 1990;84:493-506.

- 
- VON DORNUM M, RUVOLO M. Phylogenetic Relationships of the New World Monkeys (Primates, Platyrrhini) Based on Nuclear G6PD DNA Sequences. *Mol Phylogenet Evol.* 1999;11(3):459-476.
- DUMAS L, YOUNG HK, KARIMPOUR-FARD A, COX M, HOPKINS J, POLLACK JR, *et al.* Gene Copy Number Variation Spanning 60 Million Years of Human and Primate Evolution. *Genome.* 2007;17:1266-1277.
- DUTRILLAUX B, RETHORÉ MO, LEJEUNE J. Analyse du caryotype de *Pan paniscus*. Comparaison avec les autres Pongidae et l'Homme. *Hum Genet.* 1975;28(2):113-119.
- DUTRILLAUX B, COUTURIER J. The Ancestral Karyotype of Platyrrhine Monkeys. *Cytogenet Genome Res.* 1981;30(4):232-242.
- DUTRILLAUX B, COUTURIER J, Viegas-Péquignot E. Evolution chromosomique des Platyrrhiniens. *Mammalia* 1986;50:56-81.
- EGOZCUE J, CABALLÍN MR, GODAY C. Banding Patterns of the Chromosomes of Man and the Chimpanzee. *Hum Genet.* 1973;18(1):77-80.
- EISENBERG JC, JAMES TC, FOSTER-HARTNETT DM, HARTNETT A, NGAN V, ELGIN SC. Mutation in a Heterochromatin-Specific Chromosomal Protein is Associated with Suppression of Position-Effect Variegation in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(24):9923-9927.
- FLEAGLE JG. *Primate Adaptation and Evolution.* Academic Press; 1999.
- GARCÍA F, NOGUÉS C, GARCÍA M, EGOZCUE J, PONSÀ M. Characterization of Constitutive Heterochromatin in *Cebus apella* (Cebidae, Primates) and *Pan troglodytes* (Hominidae, Primates): Comparison to human chromosomes. *Am J Primatol.* 1999;49(3):205-221.
- GARCÍA F, RUIZ-HERRERA A, EGOZCUE J, PONSÀ M, GARCIA M. Chromosomal Homologies between *Cebus* and *Ateles* (Primates) Based on ZOO-FISH and G-banding Comparisons. *Am J Primatol.* 2002;57(4):177-188.
- GREGORY TR. Animal Genome Size Database 2011 Disponible en: URL: <http://www.genomesize.com>.
- DE GROUCHY J, TURLEAU C, ROUBIN M, KLEIN M. Karyotypic Evolution in Man and Chimpanzees. A Comparative Study of Band Topographies After Controlled Denaturation. *Ann Gennet-Paris.* 1972;15(2):79-84.
- HANASH S. Disease Proteomics. *Nature.* 2003;422(6928):226-232.
- JAMES TC, ELGIN SC. Identification of a Nonhistone Chromosomal Protein Associated with Heterochromatin in *Drosophila melanogaster* and its Gene. *Mol Cell Biol.* 1986;6(11):3862-3872.
- KLUGE AG. A Concern for Evidence and a Phylogenetic Hypothesis of Relationships Among Epicrates (Boidae, Serpentes). *Syst Zool.* 1989;38(1):7-25.
- KWON SH, WORKMAN JL. The Heterochromatin Protein 1 (HP1) Family: Put Away a Bias Toward HP1. *Mol Cells.* 2008;26(3):217-227.
- LANDER ES, LINTON LM, BIRREN B, NUSBAUM C, ZODY MC, BALDWIN J, *et al.* Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome. *Nature* 2001; 409(6822): 860-921.
- LOMBERK G, WALLRATH L, URRUTIA R. The Heterochromatin Protein 1 Family. *Genome Biol.* 2006;7(7):228-228.

KING M. Chromosomal Rearrangements, Speciation and the Theoretical Approach. *Heredity* 1987;59:1-6.

MUDRY MD, MARTINEZ RA, NIEVES M, CARBALLO MA. Biomarkers of Genotoxicity and Genomic Instability in a Non-human Primate, *Cebus libidinosus* (Cebidae, Platyrrhini), Exposed to Nitroimidazole Derivatives. *Mutat Res-Gen Tox En*. 2011;721(1):108-113.

NIEVES M, MÜHLMANN M, MUDRY MD. *Cebus paraguayanus* and *Cebus nigrinus* (Primates, Platyrrhini): A Comparative Genomic Hybridization Analysis. *Cytogenet Genome Res*. 2010;128(4):214-220.

NIEVES M, MÜHLMANN M, MUDRY MD. Heterochromatin and Chromosome Evolution: A FISH Probe of *Cebus apella paraguayanus* (Primate: Platyrrhini) Developed by Chromosome Microdissection. *Genet Mol Res*. 2005;4(4):675-683.

NIEVES M, MUDRY MD. Genomas y cromosomas: estudio evolutivo de Hominoidea y Ceboidea. 9.ª Jornadas Nacionales de Antropología Biológica, Puerto Madryn, Chubut, Argentina. Octubre de 2009. Disertante en simposio avances y proyecciones de la primatología argentina.

OHNO S. Evolution by Gene Duplication. Springer-Verlag; 1970.

ORTIZ ME, ORTIZ RE, FUENTES MA, PARRAGUEZ VH, CROXATTO HB. Post-coital Administration of Levonorgestrel does not Interfere with Post-fertilization Events in the New-world Monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1352-1356.

POLLARD KS. What Makes us Human? *Sci Am*. 2009;300(5):44-49.

RICHARD F, LOMBARD M, DUTRILLAUX B. ZOO-FISH Suggests a Complete Homology between Human and Capuchin Monkey (Platyrrhini) Euchromatin. *Genomics*. 1996;36(3):417-423.

RUIZ-GARCIA M, ESCOBAR-ARMEL P, ALVAREZ D, MUDRY M, ASCUNCE M, GUTIERREZ-ESPELETA G, *et al*. Genetic Variability in Four *Alouatta* Species Measured by Means of Nine DNA Microsatellite Markers: Genetic Structure and Recent Bottlenecks. *Folia Primatol./Intl J Primatol*. 2007;78(2):73-87.

SCHNEIDER H, SCHNEIDER MP, SAMPAIO MI, MONTOYA E, TAPIA J, ENCARNACIÓN F, *et al*. Divergence Between Biochemical and Cytogenetic Differences in Three Species of the *Callicebus moloch* Group. *Am J Phys Anthropol*. 1993;90(3):345-350.

SEUÁNEZ HN, BONVICINO CR, MOREIRA MAM. The Primates of the Neotropics: Genomes and Chromosomes. *Cytogenet Genome Res*. 2005;108(1-3):38-46.

STANYON R, ROCCHI M, CAPOZZI C, ROBERTO R, MISCEO D, VENTURA M, *et al*. Primate Chromosome Evolution: Ancestral Karyotypes, Marker Order and Neocentromeres. *Chromosome Res*. 2008;16(1):17-39.

TJIO JH, LEVAN A. The Chromosome Number of Man. *Hereditas*. 1956;42(1-2):1-6.

TODER R, XIA Y, BAUSCH E. Interspecies Comparative Genome Hybridization and Interspecies Representational Difference Analysis Reveal Gross DNA Differences Between Humans and Great Apes. *Chromosome Res*. 1998;6(6):487-494.

VENTER JC, ADAMS MD, MUERS EW, LI PW, MURAL RJ, SUTTON GG, *et al*. The Sequence of the Human Genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-1351.

VISALBERGHI E. Success and Understanding in Cognitive Tasks: A Comparison Between *Cebus apella* and *Pan troglodytes*. *Intl J Primatol*. 1997;18(5):811-830.



WILSON GM, FLIBOTTE S, MISSIRLIS PI, MARRA MA, JONES S, THORNTON K, *et al.* Identification by Full-coverage *array* CGH of Human DNA Copy Number Increases Relative to Chimpanzee and Gorilla. *Genome Res.* 2006;16(2):173-181.

YOUNG WJ, MERZ T, FERGUSON-SMITH MA, JOHNSTON AW. Chromosome Number of the Chimpanzee, *Pan troglodytes*. *Science.* 1960;131(3414):1672-1673.