

V. DISCUSIÓN

Ejemplar del género Aotus

Fuente: "Primates. Nuestros antepasados"

Editorial Folio. 1997

V.1.HOMOLOGÍAS Y REORGANIZACIONES CROMOSÓMICAS EVOLUTIVAS

V.1.1.HOMOLOGÍAS CROMOSÓMICAS

La aplicación de la técnica de ZOO-FISH de forma secuencial con la de obtención de bandas G ha permitido determinar, de forma precisa, las homologías cromosómicas de la especie humana con los Platyrrhini *Cebus apella* (CAP) y *Ateles belzebuth hybridus* (ABH) (apartados IV.1.3 y IV.1.4 del capítulo de resultados). Los resultados de la ZOO-FISH muestran, que la mayoría de cromosomas humanos están representados en un solo cromosoma de CAP (tabla 4.3 y figura 4.8), y en más de un cromosoma de ABH (tabla 4.5 y figura 4.11).

Hay que destacar que, tanto en CAP como en ABH, las regiones en las que se localizan las NOR (regiones organizadoras nucleolares) (García y col. 1983 y Medeiros y col. 1997), no presentan señal de hibridación con las sondas humanas. Estas regiones son en CAP: la región pericentromérica del brazo q de los cromosomas 22 y 23, y en ABH: la región pericentromérica del brazo q del par 8. También hay que tener en cuenta que no se ha obtenido señal de hibridación, en las regiones heterocromáticas de CAP y ABH (figuras 4.8 y 4.11).

V.1.1.1 Asociaciones cromosómicas

Tal como se indica en los resultados descritos en las figuras 4.8 y 4.11, hay regiones homólogas a algunos cromosomas o segmentos cromosómicos humanos, que aparecen contiguas (asociaciones cromosómicas) en CAP y/o ABH.

En *Cebus apella*, se observan asociaciones de no más de dos cromosomas humanos diferentes: 2/16, 3/21, 5/7, 8/18, 10/16 y 14/15.

En *Ateles belzebuth hybridus*, se observan asociaciones de dos a cinco cromosomas humanos diferentes, en un mismo cromosoma de ABH. Si sólo tenemos en cuenta las de los cromosomas o segmentos cromosómicos contiguos, tenemos: 1/4, 1/14, 1/7, 1/2, 1/6, 2/3, 2/16, 2/10, 3/15, 3/7, 3/21, 3/6, 4/15, 4/7, 5/8, 5/7, 8/18, 8/16, 9/18, 10/16, 12/15, 14/15, 15/22, 19/20.

Hay que destacar que todas las asociaciones presentes en CAP están presentes también en ABH.

V.1.1.2. Filogenia cromosómica en los Platyrrhini

Una vez establecidas las homologías cromosómicas entre la especie humana y las dos especies de Platyrrhini *Cebus apella* (CAP) y *Ateles belzebuth hybridus* (ABH) (apartados IV.1.3 y IV.1.4 del capítulo de resultados), y teniendo en cuenta los datos de las publicaciones existentes hasta el momento aplicando la técnica de ZOO-FISH en otras especies de Platyrrhini, se ha construido la filogenia cromosómica de este grupo.

Del género *Cebus* tenemos los resultados presentados en este trabajo en *C. apella* (CAP) y los de Richard y col. (1996) en *Cebus capucinus* (CCA). Los resultados de CCA son equivalentes a los presentados en este trabajo en CAP. Como se detalla en el apartado IV.1.1 del capítulo de resultados, las reorganizaciones cromosómicas observadas al comparar los cariotipos de ambas especies son reorganizaciones intracromosómicas, que no son detectadas por la técnica de ZOO-FISH, pero que quedan evidenciadas cuando comparamos el patrón de bandas G del cariotipo de ambas especies (figura 4.3b).

Del género *Ateles*, tenemos los datos presentados en este trabajo en *A. belzebuth hybridus* (ABH) y los de Morescalchi y col. (1997) en *A. geoffroyi* (AGE). Los datos aportados por la ZOO-FISH son equivalentes en ambos casos. Además, la comparación del patrón de bandas G de ABH y AGE no revela la presencia de reorganizaciones cromosómicas (apartado IV.1.2 del capítulo de resultados).

Del género *Callithrix* tenemos los datos publicados por Sherlock y col. (1996) en la especie *C. jacchus* (CCA).

Del género *Alouatta* tenemos los datos publicados por Consigliere y col. (1996 y 1998) en *A. seniculus sara*, *A. seniculus arctoidea* y *A. belzebul*. En la publicación de 1998 se propone el cariotipo ancestral del género *Alouatta*.

Teniendo en cuenta que, de los diferentes géneros de Platyrrhini analizados en este apartado se conocen los datos para más de una especie (excepto en el caso de *Callithrix*), en cada uno de los árboles filogenéticos que se presentan a continuación, se describen las características citogenéticas de los presuntos ancestros para cada uno de los géneros analizados (excepto el de *Callithrix*).

Para construir la filogenia cromosómica en los Platyrrhini hemos utilizado como *out group* a la especie humana.

Hay que destacar que, a diferencia de los trabajos publicados hasta ahora sobre homologías cromosómicas basados en los resultados de la ZOO-FISH, en este trabajo se ha realizado la posterior comparación del patrón de bandas G. Esta comparación, ha permitido determinar las bandas homólogas a las bandas cromosómicas humanas

presentes en cada uno de los cromosomas o segmentos cromosómicos homólogos en los *Platyrrhini* utilizados para construir la filogenia, y en los cromosomas del cariotipo ancestral de los *Platyrrhini* propuesto.

Para construir esta filogenia cromosómica, se han tomado como referencia las homologías con los cromosomas humanos (dato proporcionado por la ZOO-FISH). Por este motivo se han analizado las filogenias de los cromosomas o los segmentos cromosómicos homólogos, de cada uno de los cromosomas humanos, tal y como se detalla a continuación. El orden en que se expresan las asociaciones cromosómicas en cada uno de los árboles filogenéticos, es el descrito en el apartado de resultados y en las publicaciones citadas en el texto (de p terminal a q terminal).

1 de HSA: *Cebus apella* (CAP) tiene tres pares de cromosomas independientes que, en su totalidad, representan al cromosoma 1 de HSA (figura 4.8). La comparación del patrón de bandas ha revelado que 14 de CAP se correspondería a 1p de HSA (1a en la tabla 5.1), y que 22 y 23 de CAP serían homólogos de 1q de HSA (1c y 1b respectivamente en la tabla 5.1).

En *A. belzebuth hybridus* (ABH) el cromosoma 1 humano está representado en cuatro pares cromosómicos diferentes, pero asociado con segmentos cromosómicos homólogos a otros cromosomas humanos: 14/1/4, 1/7, 1/2 y 1/6 (figura 4.11 y tabla 5.1). Estas asociaciones no están presentes en otros *Platyrrhini* por lo que podemos afirmar que son asociaciones propias de *Ateles*. El alto grado de dispersión del cromosoma 1 humano en ABH no ha permitido establecer la comparación del patrón de bandas G de ambas especies, por ello, los cuatro segmentos cromosómicos homólogos a 1 de HSA en ABH se han representado como 1₇ en la tabla 5.1.

En *Callithrix jacchus* (CJA) el cromosoma 1 de HSA está representado en tres pares cromosómicos diferentes, en uno de ellos asociado con un segmento homólogo a 10HSA (tabla 5.1). El patrón de bandas del cromosoma asociado con el 10 de HSA es similar al del 14 de CAP (1a), mientras que los otros dos pares de CJA, homólogos a 1 de HSA, son equivalentes a 22 y 23 de CAP (1c y 1b en la tabla 5.1). Con los datos obtenidos en las otras especies de *Platyrrhini* se puede concluir que, la asociación 1/10 no es un carácter ancestral en este grupo, sino un carácter derivado en *Callithrix* (figura 5.1).

Consigliere y col. (1998) proponen que, en el cariotipo ancestral del género *Alouatta*, el cromosoma 1 humano estaría representado en 4 pares de cromosomas, sin asociaciones con segmentos homólogos a otros cromosomas humanos. La comparación del patrón de bandas G de los cromosomas homólogos a 1 de HSA en *Alouatta* y en CAP, ha revelado que, dos de los cromosomas homólogos a 1 de HSA en *Alouatta* serían homólogos de 14

de CAP ($1a_1$ y $1a_2$ en la tabla 5.1), mientras que los otros dos pares cromosómicos homólogos a 1 de HSA tienen un patrón de bandas similar al de los cromosomas 22 y 23 de CAP ($1c$ y $1b$ en la tabla 5.1).

Con todos estos datos podemos construir la filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 1 humano, en los Platyrrhini (figura 5.1).

Tabla 5.1. El cromosoma 1 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
1a	14/1 ₇ /4	1a/10	1a ₁
1b	1 ₇ /7	1b	1a ₂
1c	1 ₇ /2	1c	1b
	1 ₇ /6		1c

1a: 1p de HSA

1b: 1cen-q31 de HSA

1c: 1q31-qter de HSA

1a₁+1a₂: 1p de HSA

1₇: el alto grado de fragmentación de 1 HSA en ABH (figura 4.11) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

14: 14 de HSA (tabla 5.14)

4 y 10: para detalles sobre estos cromosomas de HSA ver las figuras 5.4 y 5.10 respectivamente.

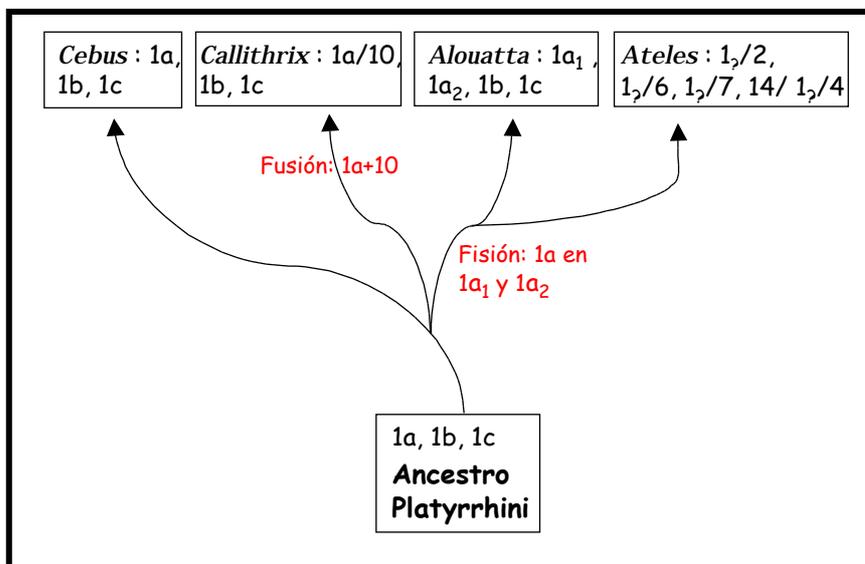


Figura 5.1. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 1 humano, en los Platyrrhini.

2 de HSA: El cromosoma 2 humano está representado en dos pares de cromosomas de *Cebus* (5 y 13), en uno de ellos (5 de CAP) asociado a una región homóloga al cromosoma 16 humano (2/16) (figura 4.8). La comparación del patrón de bandas G ha revelado que 5q de CAP es homólogo de la región humana 2pter-q13 (figura 4.9, 2a en la tabla 5.2), y que 13 de CAP es homólogo de la región humana 2q13-qter (figura 4.9, 2b en la tabla 5.2).

En *Ateles*, el cromosoma 2 de HSA está representado en tres pares de cromosomas. En todos ellos, la región homóloga a 2 de HSA está asociada con una o varias regiones homólogas a otros cromosomas humanos: 2/3, 16/2/1, 2/10. El alto grado de dispersión del cromosoma 2 humano en *Ateles* no ha permitido establecer la comparación del patrón de bandas G de ambas especies. Por ello, en la tabla 5.2 los cromosomas homólogos de ABH a 2 de HSA se han representado como 2_γ.

En *Callithrix jacchus* (CJA), 2HSA está representado en dos pares cromosómicos diferentes, uno de ellos asociado a una región homóloga al cromosoma 15 humano (2/15). El patrón de bandas del cromosoma de CJA asociado con una región cromosómica homóloga al 15 de HSA es similar al de 5q de CAP (2a/15 en la tabla 5.2), mientras el otro cromosoma de CJA homólogo al 2 de HSA tiene un patrón de bandas similar al de 13 de CAP (2b en la tabla 5.2).

En el ancestro del género *Alouatta*, hay dos pares cromosómicos homólogos a 2 de HSA. La comparación del patrón de bandas de *A. belzebul* con CAP nos lleva a concluir que uno de esos pares sería homólogo al cromosoma 5q de CAP (2a en la tabla 5.2), y el otro al 13 de CAP (2b en la tabla 5.2).

Tabla 5.2. El cromosoma 2 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
2a/16	2 _γ /3	2a/15	2a
2b	16/2 _γ /1 _γ 2 _γ /10	2b	2b

2a: 2pter-q13 de HSA

2b: 2q13-qter de HSA

1_γ y 2_γ: el alto grado de fragmentación de 2 de HSA en ABH (figura 4.11) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

3, 10, 15 y 16: para detalles sobre estos cromosomas de HSA ver las tablas 5.3, 5.10, 5.14. y 5.15 respectivamente.

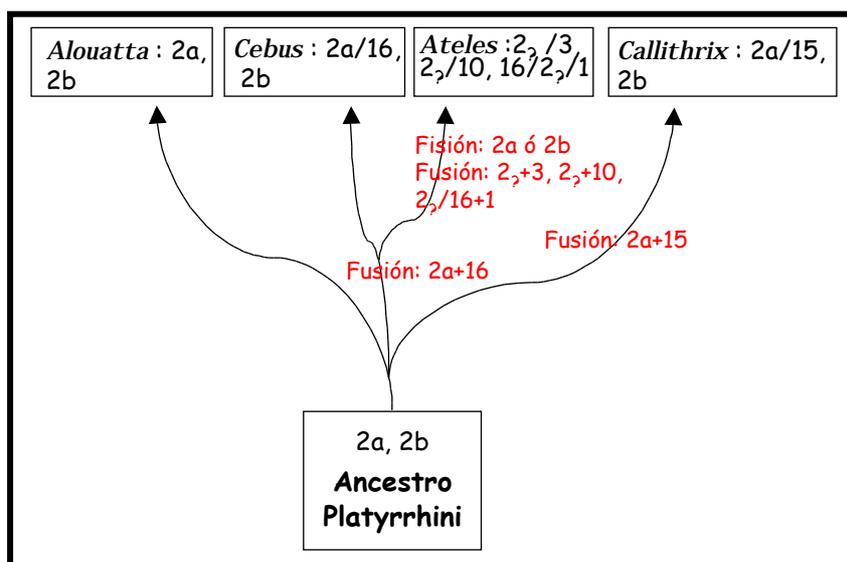


Figura 5.2. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 2 humano, en los Platyrrhini.

3 y 21 de HSA: Se ha postulado que la asociación 3/21 es un carácter ancestral en los primates (Wienberg y Stanyon, 1998; Stanyon 1999). De hecho esta asociación parece ser la más conservada en los mamíferos (Chowdhary y col. 1998; Muller y col. 2000). Por este motivo, se han analizado juntos ambos cromosomas humanos.

En *Cebus* y *Ateles* el cromosoma 3 humano está representado en tres pares cromosómicos diferentes (11, 18 y 20 de CAP; y 3, 4, y 10 de ABH, figuras 4.8 y 4.11 respectivamente). En *Alouatta* (Consigliere y col. 1998), 3 de HSA está también representado en tres pares cromosómicos. En *Cebus* y *Alouatta*, dos de los tres pares cromosómicos son homólogos, en toda su longitud, a 3 de HSA, mientras que en el tercer par se observa la asociación 3/21. En *Ateles*, se observan asociaciones cromosómicas en los tres pares que presentan homología con 3 de HSA: 15/3/2, 3/7 y 21/3/6.

La comparación del patrón de bandas revela la similitud existente en los tres pares cromosómicos homólogos al cromosoma 3 humano en *Cebus*, *Ateles* y *Alouatta* (3a, 3b y 3c/21 en la tabla 5.3).

En *Callithrix jacchus*, Sherlock y col. (1996) observan señal de hibridación con la sonda del cromosoma 3 humano en dos pares cromosómicos, y en toda su longitud. La comparación del patrón de bandas G de estos cromosomas de *Callithrix* con los cromosomas homólogos a 3 de HSA en *Cebus*, revela que tienen un patrón de bandas G equivalente al de los cromosomas 18 y 20 de CAP. Sin embargo, en *Callithrix* (Sherlock y col. 1996) no observan la asociación 3/21. Teniendo en cuenta que esta asociación se

ha observado en todos los *Platyrrhini* analizados en la bibliografía y en este trabajo, podrían existir dos posibilidades para explicar la ausencia de la asociación 3/21 en *Callithrix*:

- a) en *Callithrix jacchus* se habría producido una fisión que separó esta asociación cromosómica.
- b) la región que presenta señal de hibridación con la sonda de 3 de HSA junto a la región homóloga a 21 de HSA es muy pequeña, y puede pasar inadvertida. Esta última posibilidad es la más probable.

Tal y como se comenta en el apartado de resultados, 3p de HSA presenta un patrón de bandas G similar a 18 de CAP y 3q intersticial de ABH (3a en la tabla 5.3), mientras que 3q21-qter de HSA sería homóloga del 20 de CAP y 4p de ABH (3b en la tabla 5.3). Sin embargo, la región humana 3cen-q13 parece tener un tamaño mucho mayor que la región homóloga al cromosoma 3 asociada a la región homóloga a 21 de HSA, tanto en CAP como en ABH y *Alouatta belzebul* (3c en la tabla 5.3). De confirmarse esta observación podríamos concluir que no toda la región humana 3cen-q13 estaría representada en los tres géneros de *Platyrrhini*. Sería necesario realizar un estudio más exhaustivo para aclarar esta observación. La aplicación de la técnica de Hibridación Genómica Comparada, o la utilización de sondas pertenecientes a esa región cromosómica humana, podrían proporcionar datos de interés para resolver esta cuestión.

Tabla 5.3. Los cromosomas 3 y 21 humanos en los *Platyrrhini*.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
3a	15/3a/2 ₂	3a	3a
3b	3b/7	3b	3b
3c/21	21/3c/6	(3c/21)?	3c/21

3a: 3p de HSA

3b: 3q21-qter de HSA

3c: una región entre 3cen-q13 de HSA

21: 21 de HSA

(3c/21)? ver texto

2₂: el alto grado de fragmentación de 2 de HSA en ABH (figura 4.11) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los *Platyrrhini* (ver tabla 5.2).

6, 7, 15: para detalles sobre estos cromosomas de HSA ver figuras 5.6, 5.7 y 5.14 respectivamente.

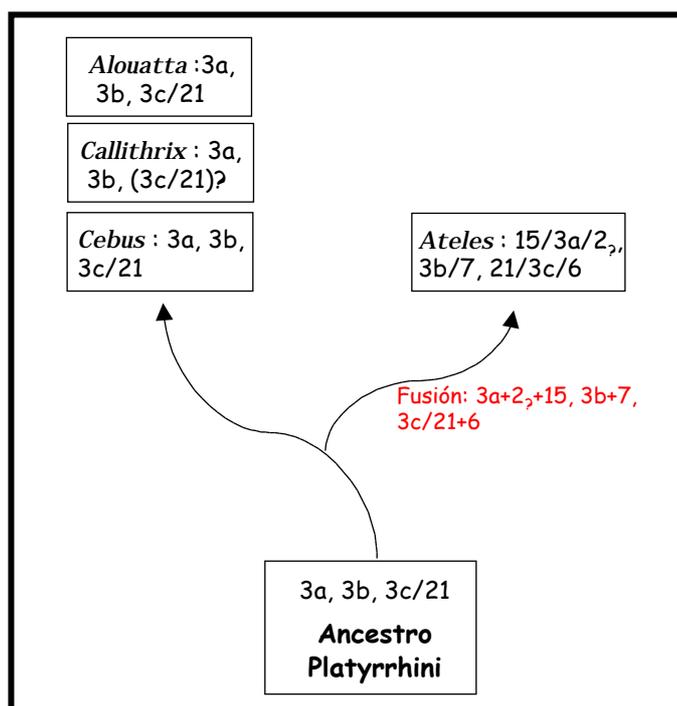


Figura 5.3. Filogenia de los cromosomas homólogos a los cromosomas 3 y 21 humanos, en los Platyrrhini.

4 de HSA: El cromosoma 4 humano es homólogo del cromosoma 2 de CAP. En ABH en cambio, 4HSA está representado en tres cromosomas diferentes y asociado, en dos de ellos, a regiones homólogas a otros cromosomas humanos: 4/7 y 1/4/15 (tabla 5.4 y figura 5.4).

En *Callithrix jacchus* (CJA), 4HSA es homólogo de un solo par cromosómico. El patrón de bandas G del par de CJA homólogo a 4 de HSA es similar al del cromosoma 2 de CAP.

En el ancestro del género *Alouatta* (Consigliere y col. 1996), 4 de HSA está representado en 2 pares cromosómicos completos, y en un tercer par asociado a una región homóloga al cromosoma 15 humano. La comparación del patrón de bandas de 4 HSA con las de los cromosomas homólogos en *Alouatta belzebul* parece indicar una situación equivalente a la observada en *Ateles* (tabla 5.4 y figura 5.4). En este caso 4b y 4c se corresponderían a 4p15-q25 y 4q26-qter respectivamente, mientras que 4a se correspondería a 4p16 tal como se ha descrito en *Ateles*, asociado al cromosoma 15.

Con todos estos datos podemos construir la filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 4 humano, en los Platyrrhini (figura 5.4).

Tabla 5.4. El cromosoma 4 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
4	1, /4a/15 4b/7 4c	4	4a/15 4b 4c

4: 4 de HSA

4a: 4p16 de HSA

4b: 4p15-q25 de HSA

4c: 4q26-qter de HSA

1_p: el alto grado de fragmentación de 1 de HSA en ABH (figura 4.11) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

7 y 15: para detalles sobre estos cromosomas de HSA ver las tablas 5.7 y 5.14 respectivamente.

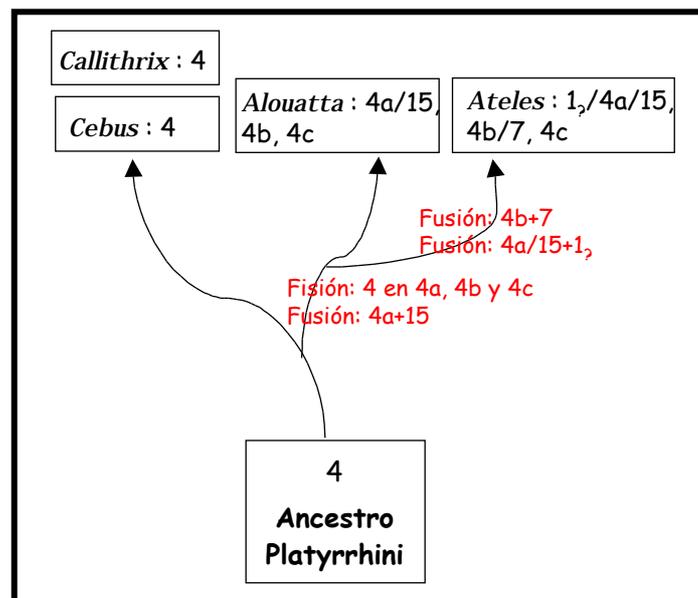


Figura 5.4. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 4 humano, en los Platyrrhini.

5 de HSA: El cromosoma 5 humano está representado en un cromosoma de CAP y está asociado a una pequeña región homóloga al cromosoma 7 humano (figura 4.8). En ABH, el cromosoma 5 de HSA está representado en dos pares cromosómicos, en ambos casos, asociado a regiones homólogas a otros cromosomas humanos: 5/8 y 5/7 (figura 4.11, tabla 5.5 y figura 5.5).

En *Callitrix jacchus*, el cromosoma 5 de HSA está representado en un solo cromosoma completo de CJA, sin asociaciones cromosómicas (tabla 5.5 y figura 5.5).

Consigliere y col. (1998) consideran la existencia de una asociación 5/11 en el cariotipo ancestral de *Alouatta*. No obstante, en *A. belzebul* también describe la asociación 5/7. Nuestros resultados en *Cebus*, tal y como acabamos de indicar, señalan la existencia de una asociación 5/7. De la comparación del patrón de bandas de los cromosomas implicados en dichas asociaciones de *Alouatta belzebul* y *Cebus apella* se deduce que la región homóloga al cromosoma 7 de HSA presente en la asociación 5/7, podría ser la misma en ambas especies. Por tanto, se puede considerar, contrariamente a lo que proponen Consigliere y col. (1998), que la asociación 5/7 es ancestral también en el género *Alouatta*, habiéndose producido una fisión de la misma en *A. seniculus*.

Tabla 5.5. El cromosoma 5 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
5/7	7/5a 5b/8	5	11/5/7

5: 5 de HSA

5a: 5q31-qter de HSA

5b: 5pter-q23 de HSA

7, 8 y 11: para detalles sobre estos cromosomas de HSA ver tablas 5.7 y 5.8 y 5.11 respectivamente.

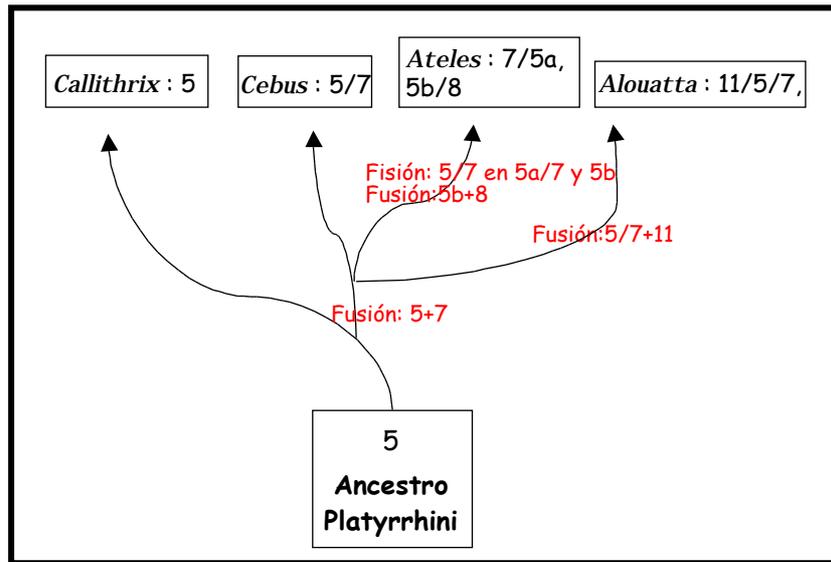


Figura 5.5. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 5 humano, en los Platyrrhini.

6 de HSA: El cromosoma 6 humano está representado en un cromosoma completo de *Cebus*, *Alouatta* y *Callithrix jacchus*. En *Ateles*, el cromosoma 6 humano está representado en dos pares de cromosomas, en uno de ellos asociado a una región homóloga al cromosoma 1 humano (6a en la tabla 5.6), y en el otro asociado a la región que presenta la asociación 3/21 (6b en la tabla 5.6).

La comparación del patrón de bandas G de los cromosomas homólogos a 6 de HSA en los Platyrrhini estudiados, ha permitido definir las homologías de bandas G.

Con todos estos datos podemos construir la filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 6 humano, en los Platyrrhini (figura 5.6).

Tabla 5.6. El cromosoma 6 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
6	1 ₇ /6a 21/3c/6b	6	6

6: 6 de HSA

6a: 6pter-p21 de HSA

6b: 6p12-qter de HSA

1₇: el alto grado de fragmentación de 1 de HSA en ABH (figura 4.11) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

3c: una región entre 3cen-q13 de HSA

21: 21 de HSA

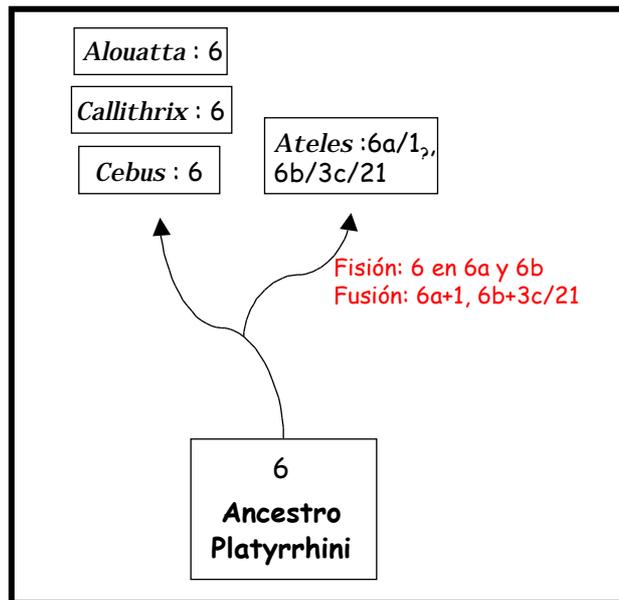


Figura 5.6. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 6 humano, en los Platyrrhini.

7 de HSA: El cromosoma 7 humano está representado en un solo par y en toda su longitud en *Callithrix jacchus*. En *Cebus*, *Ateles* y *Alouatta*, el cromosoma 7 de HSA está representado en dos pares cromosómicos. En *Cebus* y en *Alouatta* (contrariamente a lo que proponen Consigliere y col. en su publicación de 1998, ver texto de 5 de HSA en Discusión para más detalles), uno de los pares no presenta asociaciones cromosómicas mientras que en el otro se puede observar la asociación 7/5. En *Ateles*, en los dos pares cromosómicos se observan asociaciones cromosómicas: 4/7/5 en un par y 3/7/1 en el otro.

La comparación del patrón de bandas G revela que: a) el cromosoma de CAP homólogo en toda su longitud a 7 de HSA (15 CAP, figura 4.8) presenta un patrón de bandas G equivalente al cromosoma de *Alouatta belzebul* homólogo a su vez y en toda su longitud a 7 de HSA (Consigliere y col. 1998), así como a la región del cromosoma 4 de ABH homóloga a 7 de HSA (7a en la tabla 5.7); y b) el fragmento cromosómico homólogo a 7 de HSA que está asociado a una región homóloga a 5 de HSA en CAP, ABH y *Alouatta*, posee un patrón de bandas G equivalente (7b en la tabla 5.7).

Con todos estos datos hemos construido la filogenia de los cromosomas homólogos a 7 de HSA, en los Platyrrhini (figura 5.7).

Tabla 5.7. El cromosoma 7 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
7a 7b/5	3b/7a/1 _p 4b/7b/5a	7	7a 11/5/7b

7: 7 de HSA
 7a: 7pter-q31/32/33 de HSA
 7b: 7q32/33/34-qter de HSA
 3b: 3q21-qter de HSA
 5: 5 de HSA
 5a: 5q31-qter de HSA
 4b: 4p15-q25 de HSA
 11: 11 de HSA
 1_p: el alto grado de fragmentación de 1 de HSA en ABH (figura 4.11) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

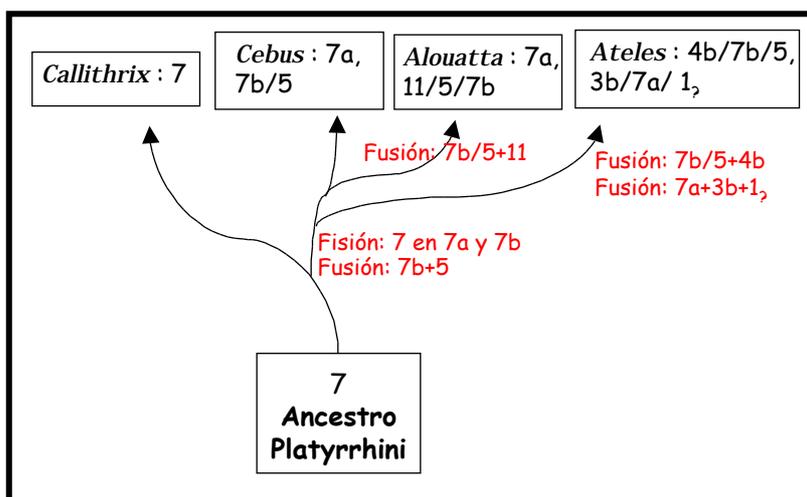


Figura 5.7. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 7 humano, en los Platyrrhini.

8 y 18 de HSA: Se considera que la asociación 8/18 es un carácter ancestral en los Platyrrhini (Wienberg y Stanyon 1998; Stanyon 1999). El cromosoma 8 humano está representado en 2 cromosomas de *Cebus* y *Callithrix jacchus*, uno completo (8b en la tabla 5.8) y el otro asociado con una región homóloga al cromosoma 18 humano (8a en la tabla 5.8). En *Ateles*, el 8 de HSA está también representado en 2 pares de cromosomas, con asociaciones a regiones homólogas a otros cromosomas humanos en ambos casos: 18/8/16, 5/8 (8a y 8b respectivamente en la tabla 5.8).

En el ancestro del género *Alouatta*, el cromosoma 8 humano está representado en dos pares de cromosomas, en uno de ellos asociado a una región homóloga al 18 de HSA (8a en la tabla 5.8), y en el otro sin asociaciones cromosómicas (8b en la tabla 5.8).

La comparación del patrón de bandas de las regiones homólogas al cromosoma 8 humano en estas especies nos lleva a concluir que, en todos ellos, la región homóloga al brazo corto del cromosoma 8 humano está asociada a una región homóloga del cromosoma 18 humano (7 de CAP y 1 de ABH). El otro par cromosómico, que es en su totalidad homólogo al cromosoma 8 humano, corresponde al brazo largo del cromosoma 8 humano (8 de CAP y 5 de ABH).

En las especies analizadas, el cromosoma 18 está representado en un solo par cromosómico, en todos ellos junto con una región homóloga a 8 de HSA: 18/8. En *Ateles*, junto a esta asociación se localizan regiones homólogas a los cromosomas 16 y 9 humanos, y en *Callithrix jacchus* una región homóloga a 13 de HSA (tabla 5.8 y figura 5.8).

Tabla 5.8. El cromosoma 8 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
8a/18	9/18/8a/16	8a/18/13	8a/18
8b	5b/8b	8b	8b

8a: 8p de HSA

8b: 8q de HSA

9: para detalles sobre este cromosoma ver tabla 5.9.

18: 18 de HSA

5b: 5pter-q23 de HSA

13: 13 de HSA

16: para detalles sobre este cromosoma de HSA ver la tabla 5.15

La filogenia de los cromosomas homólogos a los cromosomas 8 y 18 humanos queda de la siguiente manera:

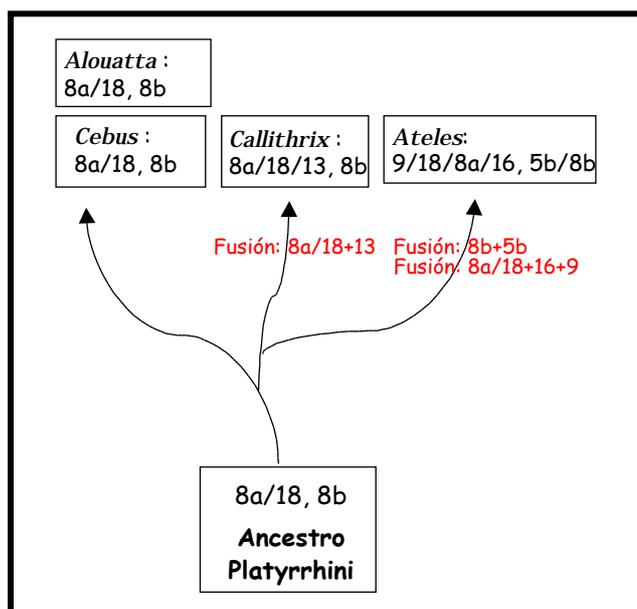


Figura 5.8. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 8 humano, en los Platyrrhini.

9 de HSA: El cromosoma 9 humano está representado en un cromosoma completo en *Cebus* y *Alouatta* (sin asociaciones cromosómicas). En *Ateles* y *Callithrix jacchus*, el cromosoma 9 está representado en un solo cromosoma, pero asociado a regiones homólogas a otros cromosomas humanos: 9/18/8 y 13/9/22 respectivamente (tabla 5.9).

Tabla 5.9. El cromosoma 9 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
9	9/18/8a/16	13/9/22	9

9: 9 de HSA
 8a: 8p de HSA
 13: 13 de HSA
 18: 18 de HSA
 22: 22 de HSA
 16: para detalles sobre este cromosoma de HSA ver la tabla 5.15

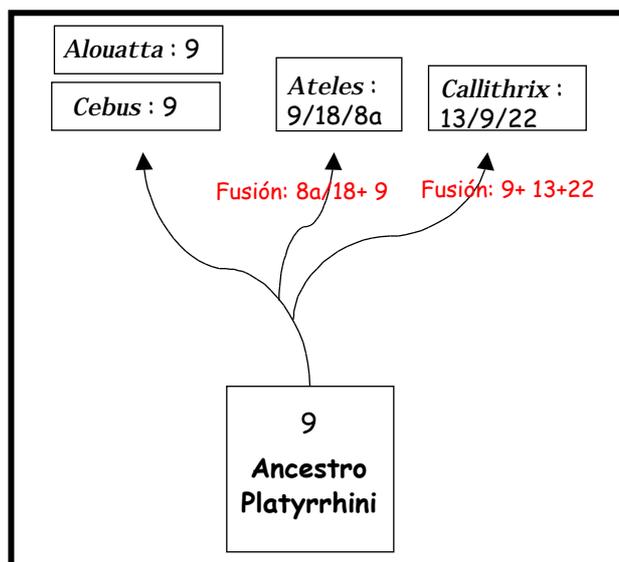


Figura 5.9. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 9 humano, en los Platyrrhini.

10 de HSA: El cromosoma 10 humano está representado en todos los Platyrrhini analizados, en dos pares cromosómicos diferentes. En uno de los pares está asociado a una región homóloga al cromosoma 16 humano (10b en la tabla 5.10). En *Ateles*, el par que presenta la asociación 10/16 presenta, además, una región contigua con la asociación 8/18. El otro par que presenta una región homóloga al cromosoma 10 de HSA puede estar: a) asociado a una región homóloga al cromosoma 2 humano (*Ateles*), b) asociado a una región homóloga al cromosoma 1 humano (*Callithrix jacchus*), o c) sin asociaciones cromosómicas (*Cebus* y *Alouatta*) (10a en todos ellos, tabla 5.10).

Tabla 5.10. El cromosoma 10 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
10a 10b/16	10a/2 ₂ 18/8a/16/10b	10a/1a 10b/16	10a 10b/16

10a: 10p de HSA

10b: 10q de HSA

1a: 1p de HSA

2₂: el alto grado de fragmentación de 2 de HSA en ABH (apartado de resultados) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

8a: 8p de HSA

18: 18 de HSA

16: para detalles sobre este cromosoma de HSA ver tabla 5.15 y figura 5.15.

5.15.

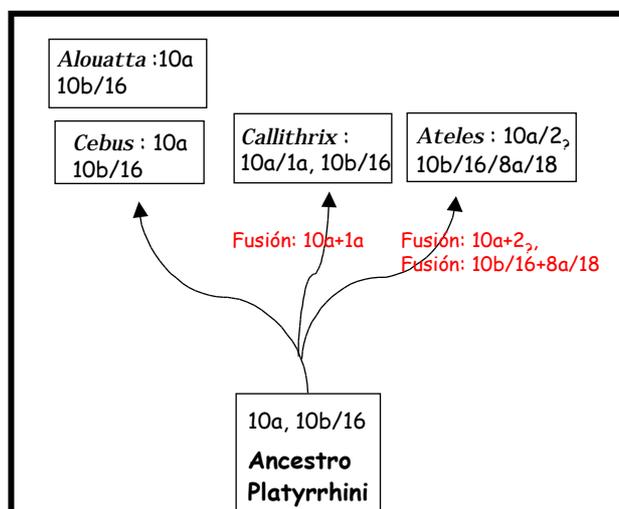


Figura 5.10. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 10 humano, en los Platyrrhini.

11 de HSA: El cromosoma 11 humano está representado en un solo cromosoma completo en *Cebus*, *Ateles* y *Callithrix jacchus* (tabla 5.11 y figura 5.11). La comparación del patrón de bandas revela que los cromosomas homólogos a 11 de HSA en estos tres géneros presentan un patrón de bandas homologable mediante reorganizaciones intracromosómicas. En el ancestro del género *Alouatta*, el cromosoma 11 humano está asociado a una región homóloga al cromosoma 5 de HSA, que a su vez está asociada a una región homóloga al cromosoma 7 humano (tablas 5.5 y 5.7 y figuras 5.5 y 5.7).

Tabla 5.11. El cromosoma 11 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
11	11	11	11/5/7b

11: 11 de HSA
 5: 5 de HSA
 7b: 7q32/33/34-qter de HSA

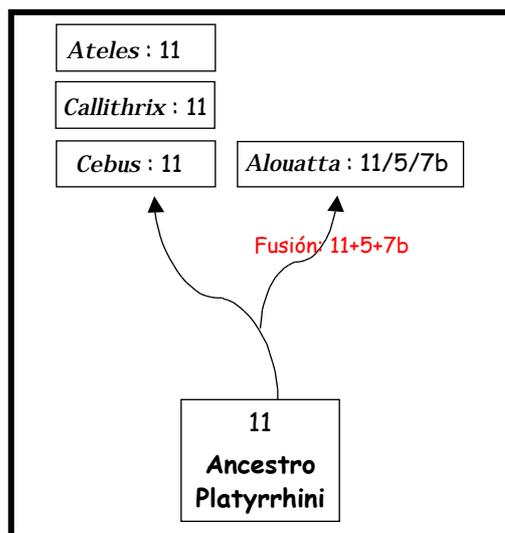


Figura 5.11. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 11 humano, en los Platyrrhini.

12 de HSA: El cromosoma 12 humano está representado en un solo cromosoma en *Cebus*, *Callithrix jacchus* y *Alouatta*. En *Ateles*, el cromosoma 12 de HSA está representado en 2 pares cromosómicos, uno de ellos asociado a una región homóloga al cromosoma 15 humano (tabla 5.12 y figura 5.12).

Tabla 5.12. El cromosoma 12 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
12	12a 12b/15	12	12

12: 12 de HSA
 12a: 12p de HSA
 12b: 12q de HSA
 15: para detalles sobre este cromosoma de HSA ver tabla 5.14.

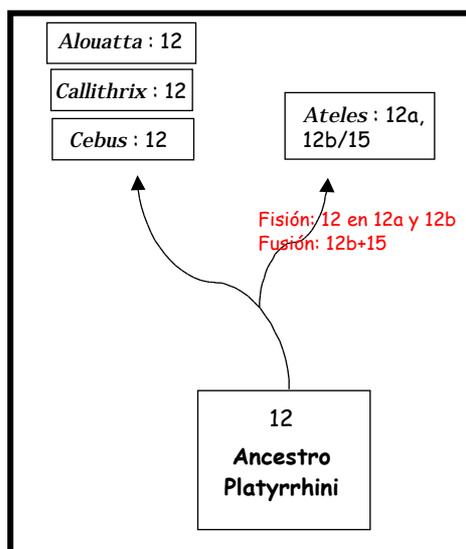


Figura 5.12. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 12 humano, en los Platyrrhini.

13 de HSA: El cromosoma 13 humano está representado en un cromosoma completo en el cariotipo de *Cebus*, *Ateles* y *Alouatta*. En *Callithrix jacchus*, en cambio, el cromosoma 13 está representado en dos pares cromosómicos, en uno de ellos asociado a una región homóloga al cromosoma 9 humano, y en el otro par asociado a una región que presenta la asociación 8/18 (tabla 5.13 y figura 5.13).

Tabla 5.13. El cromosoma 13 humano en los Playrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
13	13	13a/9 8a/18/13b	13

13: 13 de HSA
 13a+13b: 13 de HSA
 8a: 8p de HSA
 9: 9 de HSA
 18: 18 de HSA

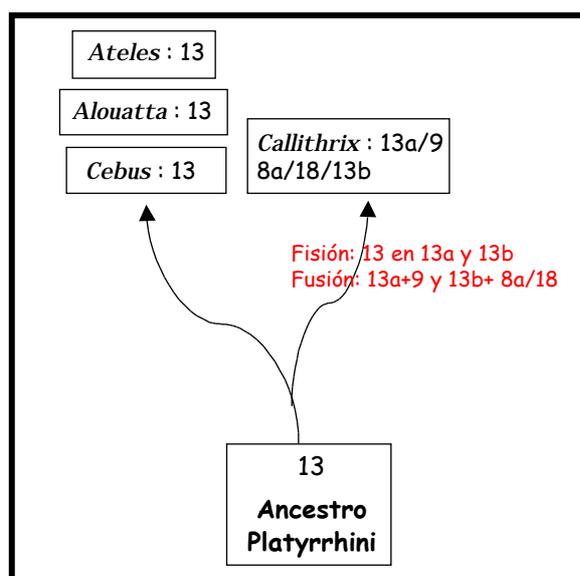


Figura 5.13. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosoma 13 humano en los Platyrrhini.

14 y 15 de HSA: La asociación 14/15 es un carácter ancestral en los primates (Wienberg y Stanyon, 1998; Stanyon 1999), por ello trataremos juntos ambos cromosomas humanos.

Los cromosomas 14 y 15 humanos tienen sus homólogos en dos pares cromosómicos de *Cebus* y *Callithrix jacchus*. El cromosoma 14 está representado en ambos géneros en un solo par, mientras que, también en ambos, el cromosoma 15 está representado en dos pares cromosómicos diferentes. Uno de los fragmentos cromosómicos homólogos a 15 de HSA se encuentra asociado al 14 humano tanto en *CAP* como en *Callithrix jacchus* (15a en la tabla 5.14 y en la figura 5.14). La otra región cromosómica homóloga a 15 de HSA está formando parte de un cromosoma completo en *CAP* (figura 4.8 y tabla 5.14), mientras que en *Callithrix* está asociada a una región homóloga al cromosoma 2 humano (tabla 5.14).

En *Ateles* se observa las asociaciones 14/15 y 4/15 en un par cromosómico, y la asociación 22/15 en otro par (figura 4.11 y tabla 5.14).

Consigliere y col. (1998) proponen que en el cariotipo ancestral de *Alouatta*, los cromosomas 14 y 15 humanos estarían distribuidos en tres pares cromosómicos de la siguiente forma: 14/15, 4/15 y 15.

La comparación del patrón de bandas ha permitido definir la equivalencia entre los diferentes cromosomas o segmentos cromosómicos homólogos a los cromosomas 14 y 15 de HSA en estas especies (tabla 5.14 y figura 5.14).

Tabla 5.14. Los cromosomas 14 y 15 humanos en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
14/15a	4a/15a/14/1 ₂	14/15a	14/15a ₁
15b	22/15b/3a	15b/2a	15a ₂ /4a
			15b

14: 14 de HSA

15a: 15q15-qter de HSA

15a₁+15a₂: 15a

15b: 15cen-q14 de HSA

1₂: el alto grado de fragmentación de 2 de HSA en ABH (apartado de resultados) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

22: 22 de HSA

3a: 3p de HSA

4a: 4p16 de HSA

2a: 2pter-q13 de HSA

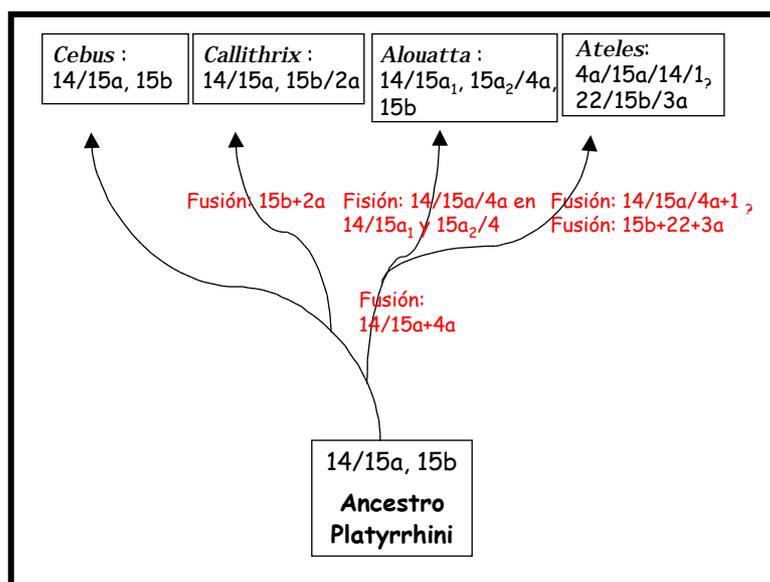


Figura 5.14. Filogenia de los cromosomas homólogos a los cromosomas 14 y 15 humanos, en los Platyrrhini.

16 de HSA: El cromosoma 16 humano está representado en dos pares cromosómicos diferentes en los 4 géneros de Platyrrhini que estamos analizando. En todos ellos, uno de los pares presenta la asociación 10/16 (16a en la tabla 5.15), y en *Ateles* también posee una región homóloga al 8 humano (8/16/10). El otro par que es homólogo a 16 de HSA en los cuatro géneros de Platyrrhini (16b en la tabla 5.15), puede no estar asociado a una región homóloga a otro cromosoma humano como en el caso de *Callithrix* y

Alouatta, (tabla 5.15) o puede estar asociado a una región homóloga al cromosoma 2 humano, como en *Cebus* y *Ateles* (figuras 4.8 y 4.11). Debido al alto grado de fragmentación del cromosoma 2 humano en el cariotipo de *Ateles*, no se puede determinar si la región homóloga a 2 de HSA que está asociada a la región homóloga al cromosoma 16 humano en *Cebus* y en *Ateles* es la misma.

La comparación del patrón de bandas, ha permitido definir las homologías de bandas G de las regiones cromosómicas homólogas al cromosoma 16 humano en estas especies.

Tabla 5.15. El cromosoma 16 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
16a/10b	18/8a/16a/10b	16a/10b	16a/10b
16b/2a	16b/2 _γ	16b	16b

16a: 16p de HSA

16b: 16q de HSA

10b: 10q de HSA

2a: 2pter-q13 de HSA

8a: 8p de HSA

18: 18 de HSA

2_γ: el alto grado de fragmentación de 2 de HSA en ABH (figura 4.11) no ha permitido realizar la comparación del patrón de bandas y relacionarlo, por tanto, con los cromosomas del ancestro de los Platyrrhini.

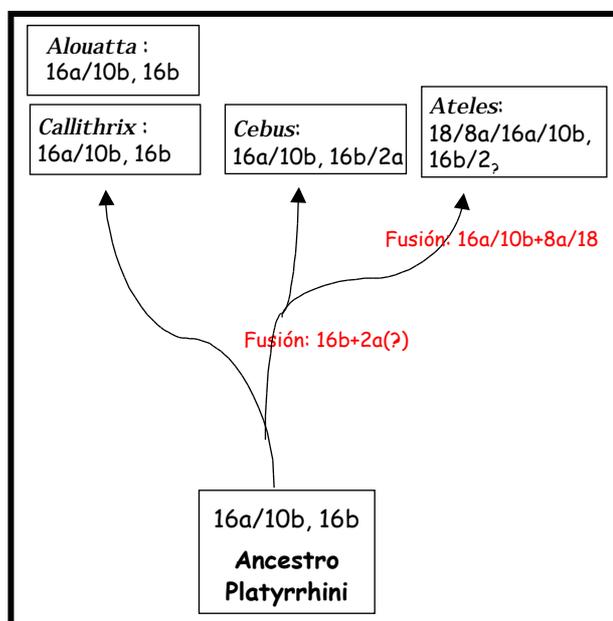


Figura 5.15. Filogenia de los cromosomas homólogos al cromosomas 16 humanos, en los Platyrrhini. Este sería el árbol filogenético asumiendo que 2_γ=2a.

17 de HSA: El cromosoma 17 humano está representado en un solo par cromosómico en los cuatro géneros de Platyrrhini que estamos analizando. Además, en *Callithrix* se observa una asociación 17/20 (tabla 5.16). Con estos datos podemos construir la filogenia del cromosoma homólogo al 17 humano en los Platyrrhini (figura 5.16).

Tabla 5.16. El cromosoma 17 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
17	17	20/17	17

17: 17 de HSA
20: 20 de HSA

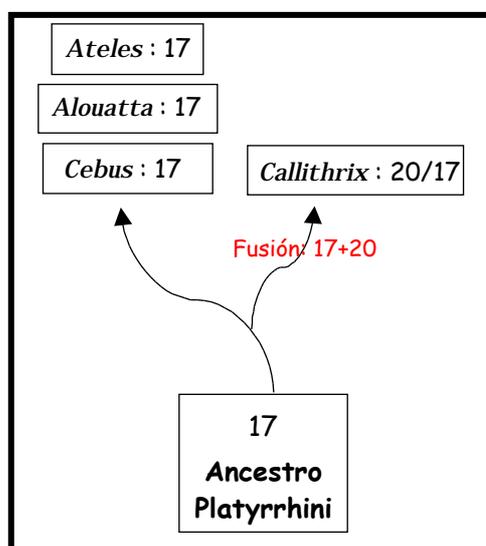


Figura 5.16. Filogenia del cromosoma homólogo al cromosoma 17 humano, en los Platyrrhini.

19 de HSA: El cromosoma 19 humano está representado en un solo par cromosómico en *Cebus*, *Callithrix* y *Alouatta* (figura 4.8 y tabla 5.17). En *Ateles*, el cromosoma 19 de HSA también está representado en un solo par, pero asociado a una región homóloga al cromosoma 20 humano (figura 4.11).

Tabla 5.17. El cromosoma 19 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
19	19/20	19	19

19: 19 de HSA
20: 20 de HSA

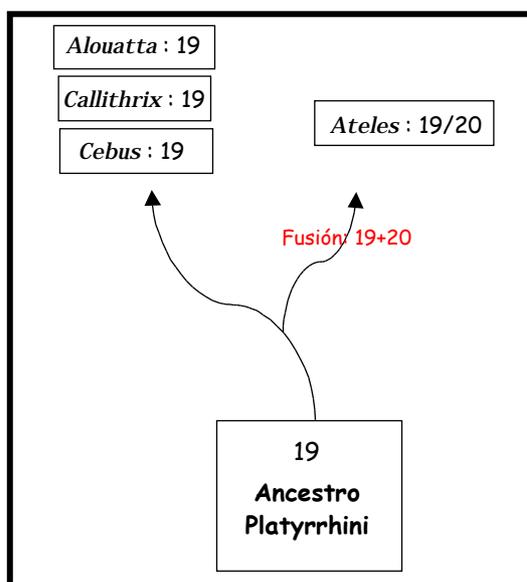


Figura 5.17. Filogenia del cromosoma homólogo al cromosoma 19 humano, en los Platyrrhini.

20 de HSA: El cromosoma 20 humano está representado en un solo par cromosómico en los cuatro géneros de Platyrrhini analizados (figura 5.18 y tabla 5.18).

En *Cebus* y *Alouatta* no se observan asociaciones cromosómicas. En *Ateles* y *Callithrix jacchus* en el par homólogo a 20 de HSA se observa la asociación 20/19 y 20/17 respectivamente (figura 5.18 y tabla 5.18).

Tabla 5.18. El cromosoma 20 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
20	19/20	20/17	20

20: 20 de HSA
 19: 19 de HSA
 17: 17 de HSA

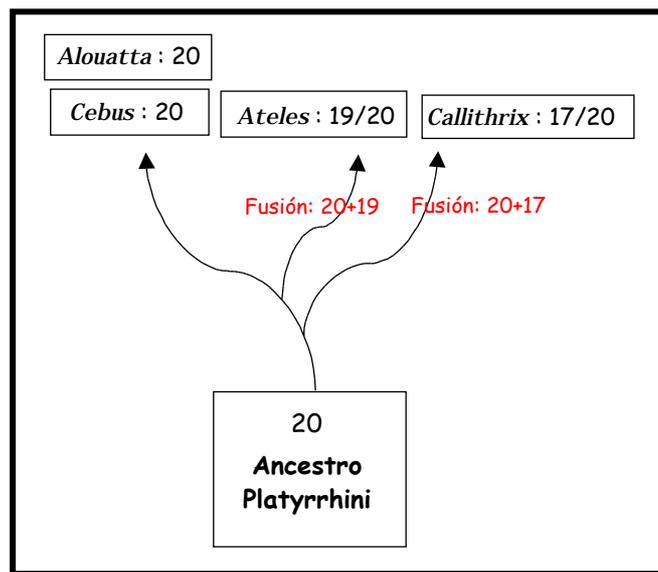


Figura 5.18. Filogenia del cromosoma homólogo al cromosomas 19 humano, en los Platyrrhini.

22 de HSA: El cromosoma 22 está representado en los cuatro géneros de Platyrrhini estudiados, en un solo par cromosómico (tabla 5.19 y figura 5.19). En *Cebus* (figura 4.8) y en *Alouatta* (Consigliere y col. 1998), no se observan asociaciones cromosómicas. En *Callithrix jacchus* y en *Ateles* (figura 4.11) se observan las asociaciones 22/9 y 22/15b respectivamente.

Tabla 5.19. El cromosoma 22 humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
22	22/15b	9/22	22

22: 22 de HSA
 15b: 15cen-qter
 9: 9 de HSA

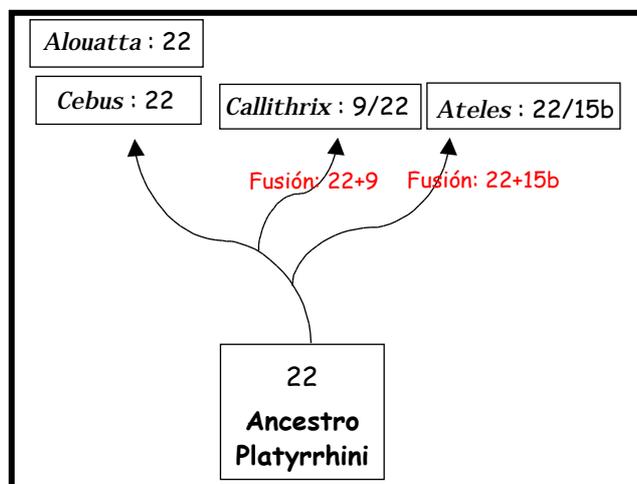


Figura 5.19. Filogenia del cromosoma homólogo al 22 humano, en los Platyrrhini.

X de HSA: El cromosoma X humano está representado en un solo cromosoma de los cuatro géneros de Platyrrhini analizados (tabla 5.21 y figura 5.21). Además no se observan asociaciones cromosómicas.

Tabla 5.20. Distribución del cromosoma X humano en los Platyrrhini.

<i>Cebus</i>	<i>Ateles</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Alouatta</i>
X	X	X	X

X: X de HSA

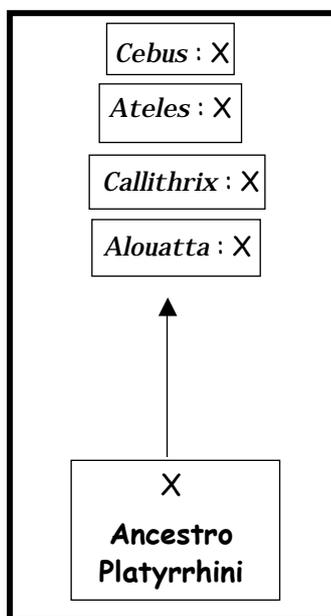


Figura 5.20. Filogenia del cromosoma homólogo al X humano, en los Platyrrhini.

V.1.1.3. Cariotipo ancestral de los Platyrrhini

Las publicaciones existentes aplicando la técnica de ZOO-FISH en primates (Wienberg y col. 1992; Sherlock y col. 1996; Consigliere y col. 1996, 1998; Morescalchi y col. 1997; Wienberg y Stanyon 1997,1998; Bigoni y col. 1997a y b; Finelli y col. 1999), se limitan a discutir las homologías de los cromosomas o segmentos cromosómicos homólogos de las especies de primates comparadas. Sin embargo, no realizan la posterior comparación del patrón de bandas de los cromosomas o regiones cromosómicas homólogas. En este trabajo se presenta la comparación del patrón de bandas G, una vez conocidas las homologías cromosómicas de HSA, CAP y ABH, tras la aplicación de la técnica de ZOO-FISH. Esta comparación nos ha permitido, en la mayoría de los casos, establecer las homologías de bandas G. De esta forma, y comparando los patrones de bandas G de los cromosomas homólogos de CAP, ABH, y los de las especies de primates publicados por otros autores: *Cebus capucinus*, *Ateles geoffroyi*, *Callithrix jacchus* y *Alouatta* (Richard y col. 1996; Morescalchi y col. 1997; Sherlock y col. 1996 y Consigliere y col. 1996, 1998), se han podido determinar las regiones de los cromosomas humanos que podrían estar presentes en el cariotipo ancestral de los Platyrrhini.

El **cariotipo ancestral de los Platyrrhini** propuesto en este trabajo, basado en las homologías con los cromosomas del cariotipo humano, es el que se presenta en la tabla 5.21. Este cariotipo ancestral coincide con el propuesto por Stanyon (1999), que está basado también en los datos proporcionados por la aplicación de la técnica de ZOO-FISH.

Por tanto, las principales aportaciones de este trabajo con respecto al cariotipo ancestral de los Platyrrhini propuesto, son: a) la filogenia cromosómica en los Platyrrhini (de la figura 5.1 a la 5.20); y b) la definición de las regiones cromosómicas humanas que corresponderían a cada uno de los cromosomas del cariotipo ancestral. Teniendo en cuenta los datos obtenidos en este trabajo, las regiones humanas a las que correspondería cada uno de los cromosomas del cariotipo ancestral propuesto se presentan en la tabla 5.21.

Tabla 5.21. Cromosomas que constituirían el cariotipo ancestral de los Platyrrhini, y regiones cromosómicas humanas homólogas a cada uno de los cromosomas del cariotipo ancestral.

Cromosomas del cariotipo ancestral de los Platyrrhini	Región cromosómica humana homóloga a cada cromosoma del ancestro
1a	1p
1b	1cen-q31
1c	1q31-qter
2a	2pter-q13
2b	2q13-qter
3a	3p
3b	3q21-qter
3c/21	una región comprendida entre 3cen-q13 asociada al cromosoma 21
4	4
5	5
6	6
7	7
8a/18	8p asociado al cromosoma 18
8b	8q
9	9
10a	10p
10b/16a	10q asociado a 16p
11	11
12	12
13	13
14/15a	14 asociado a 15q15-qter
15b	15cen-q14
16b	16q
17	17
19	19
20	20
22	22
X	X

Las características del cariotipo ancestral de los Platyrrhini se detallan a continuación:

- tendría 28 pares de cromosomas ($2n= 56$)
- las asociaciones de cromosomas humanos que se observan en este cariotipo son: 3c/21, 8a/18, 10b/16a y 14/15a
- algunos cromosomas humanos estarían representados en más de un par cromosómico, en el ancestro de los Platyrrhini: 1 y 3 en tres pares y 2, 8, 10, 15 y 16 en dos pares
- algunos cromosomas humanos estarían representados en un solo par, en el ancestro de los Platyrrhini: 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y el cromosoma X

Teniendo en cuenta los datos obtenidos en el análisis de la filogenia cromosómica de los Platyrrhini, se ha propuesto un cariotipo ancestral para cada uno de los géneros analizados (excepto para *Callithrix* del que sólo se tienen datos de una sola especie), basado en las homologías con los cromosomas humanos:

Cebus: 1a, 1b, 1c, 2a/16b, 2b, 3a, 3b, 3c/21, 4, 5/7b, 6, 7a, 8a/18, 8b, 9, 10a, 10b/16a, 11, 12, 13, 14/15a, 15b, 17, 19, 20, 22, X.

Ateles: 1₁/6a, 1₂/7a/3b, 12b/15a/14/1₁/4a, 16b/2₁/1₂, 22/15b/3a/2₂, 10a/2₂, 21/3c/6b, 4b/7b/5a, 4c, 5b/8b, 9/18/8a/16a/10b, 11, 12a, 13, 17, 19/20, X.

Alouatta: 1a₁, 1a₂, 1b, 1c, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c/21, 4a/15a₂, 4b, 4c, 7b/5/11, 6, 7a, 8a/18, 8b, 9, 10a, 10b/16a, 12, 13, 14/15a₁, 15b, 16b, 17, 19, 20, 22, X. Consigliere y col. en su publicación de 1998, proponen el cariotipo ancestral de este género. Las diferencias con el cariotipo ancestral propuesto en este trabajo (citadas de forma particular en el texto de la filogenia cromosómica) son: a) asociación 5/11, a diferencia de la asociación 7/5/11 que se propone en este trabajo; y b) el cromosoma homólogo al 7 humano representado en un solo par, a diferencia de los que se propone en este trabajo (7a y 7b/5/11). Además, en este caso y gracias a la comparación del patrón de bandas G, hemos podido definir las regiones humanas que corresponderían a cada uno de los cromosomas del ancestro de *Alouatta*.

La comparación de los cariotipos ancestrales de los géneros *Cebus*, *Alouatta* y *Ateles* con el cariotipo ancestral de los platirrininos revela que, las asociaciones ancestrales 3c/21, 8a/18, 10b/16a y 14/15a (también presentes en *Callithrix*) se conservan en los cuatro géneros (la 14/15a como tal, o como 14/15a₁ en *Alouatta*).

V.1.2. REORGANIZACIONES CROMOSÓMICAS EVOLUTIVAS

Hemos realizado un estudio de las reorganizaciones cromosómicas implicadas en la evolución de los primates a tres niveles.

1) Una vez establecido el cariotipo ancestral de los platirrinos y el de los géneros *Cebus*, *Ateles* y *Alouatta* (en el caso de *Callithrix* no es el cariotipo ancestral de *Callithrix* sino el de la especie *C. jacchus*), se han podido determinar las reorganizaciones cromosómicas que se habrían producido desde el cariotipo ancestral de los platirrinos, para producir la divergencia de cada uno de los géneros:

a) El género *Cebus* se diferencia del cariotipo ancestral de los platirrinos en dos fusiones y una fisión:

- una fusión de 2a y 16b
- una fisión de 7 en 7a y 7b
- una fusión de 5 y 7b

b) *Callithrix jacchus* se diferencia del cariotipo ancestral de los platirrinos en seis fusiones y una fisión:

- una fusión de 1a y 10a
- una fusión de 15b y 2a
- una fisión de 13 en 13a y 13b
- dos fusiones para originar 13a/9/22
- una fusión de 8a/18 y 13b
- una fusión de 17 y 20.

c) El género *Alouatta* se diferencia del cariotipo ancestral de los platirrinos en tres fusiones y cinco fisiones:

- una fisión de 1a en 1a₁ y 1a₂
- dos fisiones para originar 4a, 4b y 4c a partir de 4
- una fusión de 4a y 14/15a
- una fisión para originar 14/15a₁ y 15a₂/4a a partir de 14/15a/4a
- una fisión de 7 en 7a y 7b
- dos fusiones para originar 11/5/7b

d) El género *Ateles* se diferencia del cariotipo ancestral de los platirrinos en diecinueve fusiones y nueve fisiones:

- una fisión para pasar de tres pares de cromosomas homólogos a 1 de HSA (1a, 1b y 1c) a cuatro pares con regiones homólogas a 1 de HSA
- una fisión para pasar de dos pares de cromosomas homólogos a 2 de HSA (2a y 2b) a tres pares con regiones homólogas a 2 de HSA
- dos fisiones para obtener 4a, 4b y 4c a partir de 4
- una fisión de 5 en 5a y 5b
- una fisión para obtener 6a y 6b a partir de 6
- una fisión para pasar de un par homólogo a 7 de HSA a dos pares con regiones homólogas a 7 de HSA. 7a y 7b
- una fisión de 12 en 12a y 12b
- tres fusiones para unir 12b, 14/15a, 4a y 1₂
- una fusión 6a y 1₂
- dos fusiones para unir 1₂, 2₂ y 16b
- dos fusiones para unir 1₂, 7a y 3b
- una fusión para unir 2₂ y 10a
- tres fusiones para unir 2₂, 3a, 15b y 22
- una fusión para unir 21/3c y 6b
- dos fusiones para unir 4b, 7b y 5a
- una fusión para unir 5b y 8b
- una fusión para unir 19 y 20
- dos fusiones para unir 16a/10b, 8a/18 y 9

De la misma forma, podemos determinar las diferencias existentes entre el cariotipo del ancestro de los platirrinos y el de la especie humana:

e) El cariotipo de la especie humana se diferencia del cariotipo ancestral de los platirrinos en nueve fusiones y 4 fisiones:

- dos fusiones para unir 1a, 1b y 1c
- una fusión para unir 2a y 2b
- una fisión para separar 3c/21 en 3c y 21

- dos fusiones para unir 3a, 3b y 3c
- una fisión para separar 8a/18 en 8a y 18
- una fusión para unir 8a y 8b
- una fisión para separar 10b/16a en 10b y 16a
- una fusión para unir 10a y 10b
- una fusión para unir 14/15a y 15b
- una fisión para separar 14/15 en 14 y 15
- una fusión para unir 16a y 16b

Por tanto, si ordenamos a los platirrininos aquí analizados y a la especie humana, con relación al número de reorganizaciones intercromosómicas que les separan del ancestro de los platirrininos, tenemos:

- a) el cariotipo de *Cebus* difiere del cariotipo ancestral de los platirrininos mediante 3 reorganizaciones: 2 fusiones y 1 fisión
- b) el cariotipo de *Callithrix jacchus* difiere del cariotipo ancestral de los platirrininos mediante 7 reorganizaciones: 6 fusiones y 1 fisión
- c) el cariotipo de *Alouatta* difiere del cariotipo ancestral de los platirrininos mediante 10 reorganizaciones: 3 fusiones y 5 fisiones
- d) el cariotipo de *Homo sapiens* difiere del cariotipo ancestral de los platirrininos mediante 13 reorganizaciones: 9 fusiones y 4 fisiones
- e) el cariotipo de *Ateles* difiere del cariotipo ancestral de los platirrininos por 27 reorganizaciones: 19 fusiones y 8 fisiones

De todas estas observaciones se deduce que: a) el cariotipo de *Cebus* es el más cercano al ancestro de los Platyrrhini. Esta hipótesis ya había sido propuesta por otros autores, basándose en los datos proporcionados por la comparación del patrón de bandas R y G de varios platirrininos (Dutrillaux y col. 1979, 1981; Clemente y col. 1990); b) el cariotipo de *Callithrix jacchus* sería, después del de *Cebus*, el más similar al del ancestro de los platirrininos; c) el cariotipo ancestral de *Alouatta* sería, junto con el de *Ateles*, el más reorganizado con respecto al ancestro de los platirrininos, aunque las diferencias son menores en *Alouatta* que en el caso de *Ateles* y d) el cariotipo humano presenta un alto grado de similitud con el cariotipo ancestral de los platirrininos, superior incluso al que presenta el género *Ateles*, lo que revela que las especies pertenecientes al género *Ateles* poseen un cariotipo muy reorganizado.

2) Comparación del patrón de bandas G de diferentes especies pertenecientes al mismo género:

- *Cebus apella* (CAP)-*Cebus capucinus* (CCA): en la figura 4.3b se presentan las reorganizaciones cromosómicas que explicarían las homologías en el cariotipo de ambas especies del género *Cebus*. Hay que remarcar que las diferencias en el tamaño de los bloques de heterocromatina constitutiva no centromérica en ambas especies no se han tenido en cuenta como reorganizaciones, ya que estas diferencias se pueden observar entre ejemplares de la misma especie, e incluso, en los cromosomas homólogos de un mismo par en un mismo individuo (figura 4.2). Así, al comparar los cariotipos de CAP y CCA, se observan tres inversiones pericéntricas.

- *Ateles belzebuth hybridus* (ABH)-*A. b. marginatus* (ABM)- *A. paniscus paniscus* (APP)-*A. p. chameck* (APC): en la figura 4.6 se presenta la comparación del patrón de bandas G de estas especies y subespecies de *Ateles*. Como se detalla en el apartado IV.1.2 del capítulo de resultados, las reorganizaciones cromosómicas detectadas tras esta comparación son, sin tener en cuenta las variaciones en la localización y en el tamaño de los bloques de heterocromatina no centromérica: una fusión, una inversión paracéntrica y 4 inversiones pericéntricas.

Con esos datos podemos concluir que, las reorganizaciones mayoritarias que se observan al comparar el cariotipo de los platirrininos, son las inversiones, fundamentalmente pericéntricas. Este dato coincide con los observados por otros autores (Dutrillaux 1979; Clemente y col. 1988).

3) Comparación del patrón de bandas G del cariotipo de especies pertenecientes a géneros diferentes:

a) géneros cercanos filogenéticamente:

- *Cebus apella*-*Ateles belzebuth hybridus*: en el apartado IV.1.5. se detallan los resultados obtenidos tras esta comparación. El tipo de reorganizaciones detectadas son: fusiones/fisiones (17 y 3 respectivamente), activaciones/inactivaciones centroméricas (4 y 7 respectivamente) e inversiones (5 pericéntricas y 3 paracéntricas).

b) géneros alejados filogenéticamente:

- *Cebus apella*-*Homo sapiens*: en el apartado IV.1.3. se detallan los resultados de esta comparación. Los resultados de la ZOO-FISH muestran que la mayoría de cromosomas humanos están representados en un solo cromosoma de CAP (figura 4.8). Esto indica que al comparar ambas especies, predominan las reorganizaciones intracromosómicas frente a las intercromosómicas. Las reorganizaciones detectadas son: 21

fusiones/fisiones (10 y 11 respectivamente), 15 inversiones (12 pericéntricas y 3 paracéntricas), y 9 activaciones/inactivaciones centroméricas (4 y 5 respectivamente). - *Ateles belzebuth hybridus-Homo sapiens*. en el apartado IV.1.4. se detallan los resultados de esta comparación. La gran mayoría de cromosomas humanos están representados en más de un cromosoma de ABH (figura 4.11). El alto grado de fragmentación de los cromosomas humanos en ABH parece ser la consecuencia de múltiples translocaciones, seguidas en muchos casos de inversiones. Las reorganizaciones detectadas son: 30 fusiones/fisiones (19 y 11 respectivamente), 18 activaciones/inactivaciones centroméricas (9 activaciones y 9 inactivaciones) y 6 inversiones pericéntricas.

Por tanto, las reorganizaciones mayoritarias que se observan al comparar el cariotipo de los platirrininos, son las inversiones, fundamentalmente pericéntricas. Sin embargo, cuando comparamos el cariotipo de *Ateles belzebuth hybridus* con el de *Cebus apella* o con el humano, las reorganizaciones mayoritarias son las fusiones/fisiones. Esta observación es una consecuencia del alto grado de reorganización detectado en el cariotipo de ABH. Por tanto, las reorganizaciones detectadas al comparar los cariotipos de CAP y ABH no son indicativas del tipo de reorganizaciones que predominan en los Platyrrhini en general. Otra consecuencia del alto grado de fragmentación del cariotipo de *Ateles* es la presencia de un número de reorganizaciones cromosómicas menor al comparar los cariotipos de CAP y HSA que las que se observan al comparar CAP y ABH.

V.1.3. BANDAS IMPLICADAS EN REORGANIZACIONES CROMOSÓMICAS EVOLUTIVAS

El estudio comparativo de la especie humana (HSA) con *Cebus apella* (CAP) y *Ateles belzebuth hybridus* (ABH), y de CAP con *Cebus capucinus* (CCA) y ABH (figuras 4.9, 4.12 y 4.14), ha permitido determinar las bandas de HSA y CAP implicadas en las reorganizaciones cromosómicas evolutivas detectadas (tablas 4.9 a 4.13). En las tablas 5.22 y 5.23 se han agrupado las bandas de HSA y de CAP respectivamente, indicando: a) la especie con la que se compara para determinar la implicación de cada una de las bandas en una reorganización cromosómica; b) la presencia en esas bandas de un Lugar Frágil (sólo en HSA); c) la sensibilidad de las bandas al efecto de las radiaciones ionizantes y d) la presencia en esas bandas de una secuencia telomérica intersticial (sólo en HSA).

Tabla 5.22a. Bandas de la especie humana (HSA) implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar los cromosomas de HSA con los de *Cebus apella* (CAP) y *Ateles belzebuth hybridus* (ABH), y su relación con: lugares frágiles, bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes, y localización de secuencias teloméricas intersticiales.

Banda de HSA implicada en una reorganización cromosómica evolutiva	Especie con la que se compara el cariotipo humano CAP (C), ABH (A)	Lugar frágil en esa banda	Banda afectada por radiaciones ionizantes	STI
1cen	C	-	-	+
1q31	C	+ ^(c)	-	+
1q44	C	+ ^(c)	-	-
2p11/cen	C	-	-	+
2q13	C	+ ^(r)	-	+
2q21	C	+ ^(c)	-	+
3p27	A	-	-	-
3cen	C, A	-	-	+
3q21	C, A	-	+	+*
3q29	C, A	-	-	-
4p16	A	+ ^(c)	-	-
4p15	A	+ ^(c)	-	-
4cen	C	-	-	+
4q25	A	-	-	+
4q31	C	+ ^(c)	-	-
5p15	C, A	-	-	-
5q11	C	-	-	-
5q31	C	+ ^(c)	+	+*
5q35	A	-	-	-
6p25	A	+ ^(c)	-	-
6p21	C, A	-	-	-
6cen	C, A	-	-	+
6q13	A	+ ^(c)	-	+
7p22	C, A	+ ^(c)	+	-
7q11	C, A	+ ^(c)	+	+
7q32/33/34	C, A	+(q32) ^(c)	+(q32)	+
7q36	C, A	+ ^(c)	-	-
8p21	C	-	-	+
8p23	C, A	-	-	-
8cen	C, A	-	-	+
8q13	C	+ ^(r)	-	-
9p24	C, A	-	-	-
9q22	C, A	+ ^(c)	-	-
9cen/p11	C, A	-	-	+
10cen	C, A	-	-	+
10q21	C	+ ^(c)	-	-
10q22	C	+ ^(c)	-	-
10q26	A	+ ^(c)	-	-

/ : la región corresponde a la totalidad de las bandas separadas por el símbolo (/), son bandas contiguas
 Lugares frágiles: según (Human Gene Mapping 11, 1991); ^(c): LF comunes; ^(r): LF raros
 +: Bandas sensibles, de forma significativa, al efecto de las radiaciones ionizantes según Barrios y col. (1989)
 STI : Secuencia telomérica intersticial (según Azzalin y col. 1997); *: no están citadas en el texto de la publicación pero aparecen en la figura de la misma.

Tabla 5.22b. Bandas de la especie humana (HSA) implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar los cromosomas de HSA con los de *Cebus apella* (CAP) y *Ateles belzebuth hybridus* (ABH), y su relación con: lugares frágiles, bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes, y localización de secuencias teloméricas intersticiales.

Banda de HSA implicada en una reorganización cromosómica evolutiva	Especie con la que se compara el cariotipo humano CAP (C), ABH (A)	Lugar Frágil en esa banda	Banda afectada por radiaciones ionizantes	STI
11p11/cen	C, A(p11)	-	-	+
11q23	A	+ ^(r)	-	+
11q25	C, A	-	-	-
12q11/cen	C, A(cen)	-	-	-
12p13	C	-	-	-
13cen	A	-	-	-
13q12	A	-	-	+
14cen	C, A	-	-	-
14q13	C	-	-	+
14q32	C, A	-	+	-
15cen	A	-	-	-
15q15	C, A	-	-	-
15q26	C, A	-	-	-
16cen	C	-	-	+
17p11/cen	C, A(p11)	-	-	+
17q23	A	+ ^(c)	-	-
17q25	C	-	+	-
18q11/cen	C, A(cen)	-	-	-
18p11	C, A	-	-	-
18q23	A	-	-	-
19p13 o 19q13	A	+(p13 y q13) ^(r y c)	-	-
19cen	A	-	-	-
20p13	C, A	-	-	-
20cen	A	-	-	+
20q11	C	-	-	-
21cen	C, A	-	-	-
22cen	A	-	-	-

/ : la región corresponde a la totalidad de las bandas separadas por el símbolo (/), son bandas contiguas

Lugares frágiles: según (Human Gene Mapping 11, 1991); ^(c): LF comunes; ^(r): LF raros

+: Bandas sensibles, de forma significativa, al efecto de las radiaciones ionizantes según Barrios y col. (1989)

STI : Secuencia telomérica intersticial (según Azzalin y col. 1997)

Tabla 5.23a. Bandas de *Cebus apella* (CAP) implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar los cromosomas de CAP con los de la especie humana (HSA), *Ateles belzebuth hybridus* (ABH) y *Cebus capucinus* (CCA), y su relación con bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes del genoma de CAP.

Banda de CAP implicada en una reorganización cromosómica evolutiva	Especie con la que se compara el cariotipo de CAP HSA (H), ABH (A), CCA (C)	Banda afectada por radiaciones ionizantes
1p15	H	+
1q12/13/14	H	-
1q34	H	+
2cen	H	-
2q32/33/34	H	-
3p15	A	-
3cen	H	-
3q16	H	-
3q22	A	-
4cen	H, A	-
4q14	H, A	-
4q22	H, A	-
4q34	A	-
5p11	H	-
5q13	H	-
5cen	H	-
6p14/15	H, A, C(p15)	-
6q32	H, A	-
6q22	H, A	-
6q26	C	-
7p14	H, A	-
7p16	H, A	-
7p17	A	-
7 p11/cen	H, A(cen)	-
7q14	H	-
7q28	A	-
8p14	H, A, C	-
8cen	A	-
8q11/12	H, A, C(q11)	+(q12)
9cen	A	-
9p12 o 9q14	A	-
10p13	H, A, C	-
10cen	A	-
10q11	C	-
10q13	A	-
10q24	H	-
11cen	A	-
11q13	H	+

/ : la región corresponde a la totalidad de las bandas separadas por el símbolo (/), son bandas contiguas
 +: Bandas sensibles, de forma significativa, al efecto de las radiaciones ionizantes según Borrell y col. (1998)

Tabla 5.23b. Bandas de *Cebus apella* (CAP) implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar los cromosomas de CAP con los de la especie humana (HSA), *Ateles belzebuth hybridus* (ABH) y *Cebus capucinus* (CCA), y su relación con bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes del genoma de CAP.

Banda de CAP implicada en una reorganización cromosómica evolutiva	Especie con la que se compara el cariotipo de CAP HSA (H), ABH (A), CCA (C)	Banda afectada por radiaciones ionizantes
12cen	H	-
12q22	H, A	-
13cen	H	-
13q15/16/17	H	-
14cen	H	-
15cen	H, A	-
15q22	H	-
15q34	H, A	-
16cen	H, A	-
16q24	A	-
16q26	H	-
17cen	A	-
17q12	A	-
18cen	H, A	-
18q26	A	-
19cen	H, A	-
19q21	H	-
19q14	H	-
20cen	A	-
20q23	H	-
21cen	H, A	-
21q15.1	A	-
21q16	H	-
22cen	H	-
22q18	H	-
23q16	H	-
23cen	H	-
24cen	A	-
24q13	H	-
25cen	A	-
26cen	H, A	-

/ : la región corresponde a la totalidad de las bandas separadas por el símbolo (/), son bandas contiguas

+: Bandas sensibles, de forma significativa, al efecto de las radiaciones ionizantes según Borrell y col. (1998)

Homo sapiens (HSA): Si contabilizamos **todas las bandas de HSA** implicadas en reorganizaciones evolutivas al comparar con cada una de las especies, se observan:

- 47 bandas cromosómicas de la especie humana, implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con CAP
- En la especie humana hay 46 bandas cromosómicas de la especie humana, implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con ABH

Por tanto, hay un total de **65** bandas de HSA implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas, al comparar su cariotipo con el de *Cebus apella* (CAP) y con el de *Ateles belzebuth hybridus* (ABH), de ellas:

- 28 bandas coinciden al comparar HSA con CAP y con ABH
- 19 bandas corresponden únicamente a la comparación de HSA con CAP
- 18 bandas corresponden únicamente a la comparación de HSA con ABH

Hay que tener en cuenta que no se han podido comparar los cromosomas 1, 2 y 16 humanos, con ABH. Si eliminamos las bandas de estos cromosomas humanos (7 bandas en total), tenemos un total de **58 bandas de HSA** implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas, al comparar la especie humana con *Cebus apella* (CAP) y con *Ateles belzebuth hybridus* (ABH). En este caso tenemos:

- 40 bandas cromosómicas de HSA implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con CAP (que corresponde a un 68.9% de las 58 bandas totales implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas)
- 46 bandas cromosómicas de HSA implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con ABH (que corresponde a un 79.3% de las 58 bandas totales implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas)
- 28 bandas (48.3% de las 58 bandas totales) coinciden al comparar HSA con CAP y con ABH
- 12 bandas (20.9% de las bandas 58 totales) corresponden únicamente a la comparación de HSA con CAP
- 18 bandas (31% de las 58 bandas totales) corresponden únicamente a la comparación de HSA con ABH

Cebus apella: Si contabilizamos **todas las bandas de CAP** implicadas en reorganizaciones evolutivas al comparar con cada una de las especies, tenemos:

- En CAP hay 6 bandas cromosómicas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con CCA
- En CAP hay 48 bandas cromosómicas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con HSA
- En CAP hay 38 bandas cromosómicas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con ABH

Se puede observar un total de **69** bandas de CAP implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas, al comparar los cromosomas de CAP con los de la especie humana (HSA), *Ateles belzebuth hybridus* (ABH) y *Cebus capucinus* (CCA), de ellas:

- 4 bandas coinciden al comparar CAP con HSA, ABH y CCA
- 16 bandas corresponden únicamente a la comparación de CAP con HSA y ABH
- 28 bandas corresponden únicamente a la comparación de CAP con HSA
- 19 bandas corresponden únicamente a la comparación de CAP con ABH
- 2 bandas corresponden únicamente a la comparación de CAP con CCA

Hay que tener en cuenta que no hemos podido comparar los cromosomas 1, 2, 4p, 5, 13, 14, 22 y 23 de CAP, con ABH. Si eliminamos las bandas de estos cromosomas de *Cebus* (15 bandas), tenemos un total de **54 bandas de CAP** implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas, al comparar esta especie con HSA, CAP y ABH. Si contabilizamos ahora las bandas de CAP implicadas en reorganizaciones evolutivas al comparar con cada una de las especies (sin tener en cuenta los cromosomas 1, 2, 4p, 5, 13, 14, 22 y 23 de CAP), tenemos:

- En CAP hay 6 bandas cromosómicas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con CCA (que corresponden a un 11.1% de las 53 bandas de CAP implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas)
- En CAP hay 32 bandas cromosómicas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con HSA (que corresponden a un 59.2% de las 53 bandas de CAP implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas)
- En CAP hay 38 bandas cromosómicas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar con ABH (que corresponden a un 70.4% de las 53 bandas de CAP implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas)
- 4 bandas (7.4% de las 53 bandas totales) coinciden al comparar CAP con HSA, ABH y CCA.
- 16 bandas (29.6% de las 53 bandas totales) corresponden únicamente a la comparación de CAP con HSA y ABH

- 12 bandas (22.6% de las 53 bandas totales) corresponden únicamente a la comparación de CAP con HSA
- 18 bandas (33.3% de las 53 bandas totales) corresponden únicamente a la comparación de CAP con ABH
- 2 bandas (3.7% de las 53 bandas totales) corresponden únicamente a la comparación de CAP con CCA

Se han contabilizado el número de bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas de cada cromosoma del cariotipo humano y del de *Cebus apella* (tabla 5.24) (teniendo en cuenta que no se han podido comparar los cromosomas 1, 2 y 16 de HSA con ABH, ni los cromosomas 1, 2, 4p, 5, 13, 14, 22 y 23 de CAP con ABH).

Tabla 5.24. Número de bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas en cada uno de los cromosomas de la especie humana y de *Cebus apella*.

Cromosoma de HSA/nº de bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas			Cromosoma de CAP/nº de bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas		
1/3	10/4	19/2	1/3	10/5	19/3
2/3	11/3	20/3	2/2	11/2	20/2
3/4	12/2	21/1	3/4	12/2	21/3
4/5	13/2	22/1	4/4	13/2	22/2
5/4	14/3	X/0	5/3	14/1	23/2
6/4	15/3		6/4	15/3	24/2
7/4	16/1		7/6	16/3	25/1
8/4	17/3		8/3	17/2	26/1
9/3	18/3		9/2	18/2	X/0

En esta tabla se puede observar que todos los cromosomas tanto de HSA como de CAP, tienen un número similar de bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas, que va desde 0 (el cromosoma X en ambos casos) a 5 bandas (el cromosoma 4 de HSA) o a 6 bandas (el cromosoma 7 de CAP). También se puede observar que en general, no se puede establecer una relación directa entre el tamaño de los cromosomas y el número de bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas, en cada uno de los cariotipos.

En el cariotipo humano se han detectado un total de 65 bandas cromosómicas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas (teniendo en cuenta a todos los cromosomas de HSA). En CAP se han detectado un total de 69 bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas (también teniendo en cuenta a todos los

cromosomas de CAP). Si tenemos en cuenta que en el cariotipo de la especie humana hay 305 bandas y en el de *Cebus apella* hay, 335 bandas (en ambos casos según el grado de resolución cromosómica utilizado en este trabajo), el número de bandas totales afectadas por reorganizaciones cromosómicas en ambos cariotipos corresponde a un 21,3% y a un 20,6% respectivamente.

V.1.3.1. Relación entre bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas y localización de Lugares Frágiles

Uno de los objetivos de este trabajo ha sido relacionar la presencia de lugares frágiles (LF), con las bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas en la especie humana.

En la tabla 5.22 se describe la coincidencia entre las bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas descritas en este trabajo, y la presencia de un lugar frágil en esa misma banda (Human Gene Mapping 11, 1991).

De las 65 bandas de HSA implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas al comparar su cariotipo con el de CAP y/o con el de ABH, 22 (33,8%) coinciden con la localización de un LF (tabla 5.22). Si tenemos en cuenta únicamente las 28 bandas de HSA que están implicadas en reorganizaciones evolutivas comunes al comparar su cariotipo tanto con el de CAP como con el de ABH, 5 de ellas (17,8%) coinciden con la localización de un lugar frágil en el cariotipo humano.

A pesar de que se observa cierta relación entre la localización de un LF con la implicación de esa misma banda cromosómica en una reorganización cromosómica evolutiva, esta relación no es, sin embargo, estadísticamente significativa (aplicando el test de la Ji cuadrado). La comparación del cariotipo humano con un número de especies mayor, podría aumentar la relación existente entre LF y bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas.

V.1.3.2. Relación entre bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas y bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes

En la figura 4.15, extraída del trabajo de Barrios y col. (1989), se indican las bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes en la **especie humana**. De todas estas bandas, sólo 20 son sensibles, de forma significativa, al efecto de las radiaciones ionizantes, y de éstas últimas, únicamente 7 coinciden con bandas de HSA implicadas en las reorganizaciones cromosómicas evolutivas descritas en este trabajo: 3q21, 5q31, 7p22, 7q11, 7q32, 14q32 y 17q25 (tabla 5.22). Sin embargo, hay que destacar que de estas 7 bandas, todas menos una (la banda 17q25) están implicadas en reorganizaciones

cromosómicas evolutivas cuando comparamos la especie humana tanto con CAP como con ABH.

Con estos datos se puede afirmar que, a pesar de las coincidencias observadas (10,7%), no existe una coincidencia estadísticamente significativa (aplicando el test de la Ji cuadrado), entre las bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes, y las bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas del cariotipo humano. Hay que tener en cuenta que en este trabajo se ha realizado la comparación de la especie humana con dos especies de platirrinos. Sería interesante comparar el cariotipo humano con otras especies de primates. De esta forma podríamos tener un número mayor de bandas de HSA implicadas en reorganizaciones evolutivas, y podría aumentar el número de bandas coincidentes con las bandas afectadas de forma significativa por radiaciones ionizantes.

En la figura 4.16 se presentan los resultados obtenidos en nuestro laboratorio por Borrell y col. (1998). En esta figura se observan las bandas de *Cebus apella* afectadas por radiaciones ionizantes. De ellas sólo 26 están afectadas de forma significativa, y únicamente 4 coinciden con bandas del cariotipo de CAP implicadas en las reorganizaciones cromosómicas evolutivas descritas en este trabajo: 1p15, 1q34, 8q12 y 11q13 (tabla 5.23). Sólo una de ellas (8q12) está implicada en reorganizaciones cromosómicas evolutivas cuando comparamos el cariotipo de CAP con el de HSA, ABH y CCA. En este caso, la relación entre bandas de CAP sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes y bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas es aún menor que en el caso de HSA (5.79%). El test de la Ji Cuadrado revela que estas coincidencias no son estadísticamente significativas.

A partir de los datos aquí reflejados sobre la relación entre las bandas implicadas en las reorganizaciones cromosómicas evolutivas detectadas en este trabajo, la localización de lugares frágiles, y las bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes se puede concluir que:

- la relación existente entre bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas y bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes no es estadísticamente significativa (aplicando el test de la Ji cuadrado).
- la relación existente entre bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas y la localización de lugares frágiles en esas mismas bandas, aunque es mayor que la existente con bandas afectadas por radiaciones ionizantes, tampoco es estadísticamente significativa (aplicando el test de la Ji cuadrado).

Estos datos parecen indicar que, las regiones cromosómicas que se rompen para que se produzca una reorganización cromosómica evolutiva, podrían tener una estructura cromosómica diferente de las que se rompen como consecuencia de agentes químicos (LF) o físicos (bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes). El estudio molecular de estas regiones podría arrojar luz sobre esta cuestión.

V.1.3.3. Relación entre bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas y secuencias teloméricas intersticiales

Tal y como se ha comentado en la introducción hay dos hipótesis, que no son mutuamente excluyentes, para explicar la presencia de secuencias teloméricas en localizaciones cromosómicas intersticiales (STI) (Meyne y col. 1990):

- a) a lo largo de los cromosomas de la mayoría de los vertebrados, existen regiones de DNA repetitivo que poseen la misma secuencia que la que compone el telómero cromosómico. Estas STI podrían funcionar como telómeros funcionales después de una reorganización, estabilizándola.
- b) las STI se habrían originado mediante la fusión telomérica de cromosomas ancestrales. En este caso la presencia de una STI podría ser una cicatriz de esa fusión.

La primera de las hipótesis se puede relacionar con la propuesta de algunos autores que describen una cierta tendencia a la fragilidad en las regiones cromosómicas que presentan una secuencia telomérica intersticial (Hastie y Allshire 1989; Alvarez y col. 1993; Bertoni y col. 1994; Slijepcevic y col. 1996). Con los resultados obtenidos en este trabajo se puede observar que de los 22 LF que coinciden con una banda de HSA implicada en una reorganización cromosómica evolutiva, 8 (36.4%) coinciden también con la localización de una STI. Con estos resultados no podemos ni rechazar ni afirmar con rotundidad la primera hipótesis, es decir, que aquellas bandas que poseen una STI tienen tendencia a romperse para dar lugar a una reorganización cromosómica.

Como apunta la segunda hipótesis, la presencia de una STI puede ser la consecuencia de una reorganización cromosómica. Hasta el momento, en la especie humana sólo hay un caso documentado sobre el posible origen de una STI como consecuencia de una reorganización cromosómica evolutiva. Ijdo y col. (1991) localizaron una secuencia telomérica intersticial en la banda 2q13 humana. Esta STI parece ser la cicatriz de la fusión telomérica que originó el cromosoma 2 humano. Hay que destacar que la banda 2q13 corresponde al punto de fusión de dos cromosomas de los homínidos (Yunis y Prakash 1982) y coincide también con el punto de fusión de 2 cromosomas de *Cebus apella* (figura 4.9 del capítulo de resultados).

A partir de los resultados obtenidos al comparar el patrón de bandas de los cromosomas de la especie humana (HSA), *Cebus apella* (CAP) y *A. belzebuth hybridus* (ABH) (figuras 4.9 y 4.12), podríamos atribuir la presencia de algunas de las STI descritas en el cariotipo humano (Azzalin y col. 1997) a cicatrices de reorganizaciones cromosómicas evolutivas (fusiones i/o inversiones pericéntricas) (tabla 5.24). En la figura 5.22 se presenta un ejemplo de una reorganización cromosómica que podría ser la causa de la presencia de una STI.

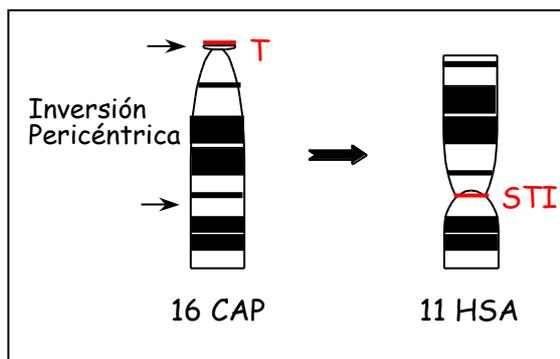


Figura 5.22. Reorganización cromosómica que explicaría la homología existente en los cromosomas 16 de *Cebus apella* y 11 de *Homo sapiens*. La inversión pericéntrica en 16 de CAP sería la responsable de la internalización del telómero en la región centromérica de 11 de HSA. Esta reorganización podría explicar la presencia de una STI en la región centromérica de 11 de HSA.

Tabla 5.25.a. Secuencias teloméricas intersticiales (STI) descritas por Azzalin (1997) en el cariotipo humano, y telómeros que han podido quedar internalizados como consecuencia de una reorganización cromosómica según las reorganizaciones detectadas en este trabajo (ver figuras 4.9 y 4.12).

TI de HSA	Telómero de CAP o ABH
1p32	-
1p22	-
1cen	14p+23p CAP
1q12	-
1q25	-
1q31	23q+22q CAP
2p13	-
2cen	-
2q13	-
2q21	13p CAP
3p22	-
3p14	-
3cen	18p CAP
3q21	20q CAP
3q24	-
3q26	-
4cen	-
4q13	-
4q25	10p+15p ABH ⁽¹⁾
4q28	-
4q35	-
5cen	-
5q14	-
5q23	-
5q31	5p+9q ABH ⁽¹⁾
6p22	-
6cen	-
6q14	-
6q21	-
6q22	-
7p21	-
7p11	-
7q11	15p CAP
7q22	-
7q32	15q+1p CAP
8p21	-
8cen	8p CAP
8q22	-
9cen	19p CAP
9q31	-
10cen	26p CAP
10q23	-
11cen	16p CAP
11q13	-
11q23	11q ABH ⁽²⁾

Tabla 5.25.b. Secuencias teloméricas intersticiales (STI) descritas por Azzalin (1997) en el cariotipo humano, y telómeros que han podido quedar internalizados como consecuencia de una reorganización cromosómica según las reorganizaciones detectadas en este trabajo (ver figuras 4.9 y 4.12).

TI de HSA	Telómero de CAP o ABH
12q13	-
12q23	-
13q12	12p ABH*
14q22	-
15q24	-
16cen	-
17cen	21p CAP
18q21	-
20cen	-
Xq21	-

CAP: *Cebus apella*

ABH: *Ateles belzebuth hybridus*

-: STI no explicadas por reorganizaciones cromosómicas comparando el cariotipo de HSA con CAP y/o ABH.

⁽¹⁾: los homólogos a los cromosomas 4 y 5 humanos en el ancestro de los primates podrían ser tres y dos pares cromosómicos respectivamente, igual que en ABH (en este trabajo) y en el prosimio *Eulemur fulvus mayottensis* (Müller y col. 1997).

⁽²⁾: en el ancestro de los primates, el cromosoma homólogo al 11 humano podría tener el mismo patrón de bandas que el par 11 de ABH.

*: la reorganización cromosómica catalogada como una inactivación/activación centromérica al comparar los cromosomas 13 de HSA y 12 de ABH podría ser también una inversión pericentromérica. En ese caso, el telómero en 12p de ABH quedaría internalizado y situado en la banda humana 13q12.

Todos estos datos, que hacen referencia a posibles reorganizaciones cromosómicas en ABH, no han sido contemplados en la reconstrucción del cariotipo ancestral de los Platyrrhini.

En este trabajo, se han podido localizar las secuencias teloméricas intersticiales que habrían aparecido en el cariotipo humano, como consecuencia de las reorganizaciones cromosómicas evolutivas detectadas mediante la comparación del patrón de bandas de todos los cromosomas de CAP (excepto los pares 12, 14, 15 y 20) con los cromosomas de HSA.

V.2. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA HETEROCROMATINA CONSTITUTIVA

Con los resultados obtenidos a partir del análisis cualitativo de la heterocromatina constitutiva podemos formular diferentes hipótesis, para intentar explicar algunas cuestiones en referencia a la heterocromatina, que no han sido resueltas hasta ahora:

- 1) ¿Se puede establecer algún tipo de relación entre el origen de la heterocromatina y su localización en el cromosoma?
- 2) ¿Siguen la heterocromatina centromérica una evolución paralela o independiente de la de las regiones eucromáticas?
- 3) ¿Puede estar relacionado el proceso de especiación con diferencias cualitativas de la heterocromatina constitutiva?
- 4) ¿Existe alguna relación entre las variaciones cualitativas de la heterocromatina y la filogenia de las especies?

V.2.1. ORIGEN DE LA HETEROCROMATINA CONSTITUTIVA

Para intentar establecer si existe una relación entre el origen de la heterocromatina y su localización en el cromosoma se ha analizado, por separado, la heterocromatina constitutiva de las diferentes especies objeto de este estudio, en función de su localización cromosómica.

V.2.1.1. Heterocromatina intersticial y/o terminal (HIT)

Las especies PTR, GGO, HSY, CSA, CAP, ABH, AAZ y ANA presentan **heterocromatina** de localización **intersticial** y/o **terminal**. Si tenemos en cuenta la respuesta de esta heterocromatina frente a los tratamientos aplicados en este estudio, podemos clasificar a estos primates en dos grupos:

a) los que poseen HIT homogénea, es decir, de un solo tipo, que puede o no coincidir con la heterocromatina centromérica. A este grupo pertenecen los catarrinos CSA (tipo VIII) y HSY (tipo XVI), y los platirrininos CAP (tipo XXIII), ABH (tipo XXV), AAZ (tipo IX) y ANA (tipo X) (tabla 4.26). Hay que tener en cuenta que, en el caso de ANA, no podemos hablar de homogeneidad propiamente dicha ya que sólo posee un par cromosómico que presente heterocromatina de localización intersticial, y ninguno con heterocromatina terminal.

b) los que poseen más de un tipo de HIT, es decir, tienen HIT heterogénea. Se engloban en esta categoría los homínidos PTR (tipos XIX, XX y XXIV) y GGO (tipos I, III, VII, VIII, XII, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI y XXXII) (tabla 4.26).

La homogeneidad cualitativa contrastada por nuestros resultados en la HIT de CAP es consistente, en cierto modo, con los resultados publicados por Fanning y col. (1993). Estos autores realizaron experimentos de hibridación *in situ* usando la sonda del DNA satélite de *Cebus apella*, CapA, y encontraron señal de hibridación en todas las regiones de heterocromatina no centromérica en CAP, lo que vendría a incidir también sobre su homogeneidad (al menos en lo que se refiere a la presencia de este DNA satélite).

Tanto en CSA como en HSY, CAP y ABH la homogeneidad intraespecífica observada en la HIT parece sugerir un origen reciente de la misma: no se habrían originado un número de cambios suficientes como para poder ser detectados con las técnicas aplicadas en este estudio. El hecho de que el tipo de HIT sea especie específico reforzaría la hipótesis anterior de un origen reciente. Sin embargo, hay que diferenciar lo que ocurre en CSA de lo que se observa en el resto de especies que presentan homogeneidad en la HIT. Mientras que en HSY, CAP y ABH la HIT es de un tipo diferente a cualquiera de los tipos de heterocromatina centromérica presentes en la misma especie, CSA en cambio, posee un solo tipo de HIT que es igual al único tipo de heterocromatina centromérica presente en esta especie. Esta observación podría indicar que en HSY, CAP y ABH, la HIT podría tener un origen independiente al de la heterocromatina preexistente en el cariotipo correspondiente. En CSA en cambio, la heterocromatina terminal se podría haber originado a partir de la centromérica.

Para concretar el momento evolutivo en el que se incorporó la HIT (posterior a la divergencia de las especies o posterior a la divergencia del género y anterior a la divergencia de las especies actuales), debemos fijarnos en lo que ocurre cuando analizamos diferentes especies pertenecientes a un mismo género. En este trabajo, sólo podemos encontrar un ejemplo de este tipo en el género *Aotus*, del que hemos analizado dos especies (AAZ y ANA). Ambas especies poseen un solo tipo de heterocromatina intersticial (ninguna de las dos especies presenta heterocromatina de localización terminal), que es diferente en ambos casos. Por tanto, si tenemos en cuenta los resultados obtenidos en estas dos especies de *Aotus*, la HIT se habría originado posteriormente a la divergencia de estas especies.

Pieczarka y col. (1998) han realizado el análisis cualitativo de la heterocromatina constitutiva de una pareja de *Aotus* de los que se desconoce la especie, y a los que los autores denominan *Aotus* de Rondonia (haciendo referencia al área geográfica de donde proceden los ejemplares). Para el análisis cualitativo utilizaron varias enzimas de restricción (entre ellos *AluI*, *HaeIII*, *RsaI*). Los datos obtenidos con la digestión *in situ* muestran que la heterocromatina intersticial de estos *Aotus* de Rondonia, a diferencia de lo que se observa en AAZ y ANA, es heterogénea. Por tanto, los datos de Pieczarka y col. (1998) no refuerzan los datos obtenidos en este trabajo en AAZ y

ANA, sino más bien al contrario, ya que la variabilidad cualitativa observada por Pieczarka y col. en los *Aotus* de Rondonia no sugiere una incorporación reciente de la HIT. Una tasa de cambio en la HIT mayor en los *Aotus* de Rondonia con respecto a AAZ y ANA podría explicar las diferencias en las características cualitativas de la HIT en estos *Aotus*.

En la literatura existe otro caso de análisis cualitativo de la heterocromatina constitutiva de diferentes especies, pertenecientes al mismo género. Pieczarka y col. (1996) analizaron la heterocromatina constitutiva de tres especies de primates del género *Callithrix*. Los resultados muestran que la heterocromatina terminal de estas especies es homogénea, lo que indicaría que su aparición ha sido anterior al proceso de especiación de este grupo.

Por tanto, tenemos dos casos de análisis cualitativo de la heterocromatina intersticial y/o terminal en diferentes especies pertenecientes a un mismo género. En un caso la aparición de la HIT parece ser posterior a la divergencia de las especies del mismo género (AAZ y ANA), mientras que en el otro caso la aparición de la HIT podría haber sido anterior a la divergencia de las especies (*Callithrix*). Sería necesario ampliar el número de especies analizadas de cada uno de los géneros estudiados en este trabajo para intentar establecer de esta forma, cuál ha sido el momento evolutivo en el que apareció la HIT en los diferentes grupos taxonómicos del orden primates.

V.2.1.2. Heterocromatina pericentromérica (HPC)

Cuando se observa un bloque de heterocromatina en la región centromérica, en algunas ocasiones es difícil decidir si la heterocromatina ocupa únicamente la región centromérica, o si se extiende también hacia la región pericentromérica. Hay casos, en los que el tamaño del bloque heterocromático, permite observar claramente la presencia de heterocromatina pericentromérica ya sea en el brazo p, en el brazo q o en ambos. Sin embargo, en otros casos no resulta fácil determinar la existencia de heterocromatina pericentromérica (debido a su reducido tamaño). El criterio utilizado en estos casos ha sido considerar la existencia de HPC cuando el bloque de heterocromatina ocupa una región mayor de lo que se considera, estrictamente, como región centromérica.

Algunas de las especies de primates aquí estudiadas poseen **heterocromatina pericentromérica (HPC)** en todos o en algunos de sus cromosomas. En estas especies podemos observar dos tipos de respuesta de la heterocromatina pericentromérica:

a) especies en las que la heterocromatina pericentromérica es del mismo tipo que la centromérica del mismo cromosoma. Están incluidas en esta categoría las especies PTR (la HPC ocupa prácticamente todo el brazo corto de los cromosomas 13, 14, 21 y 22), CAE y CSA (tablas 4.15, 4.19 y 4.24).

b) especies en las que la HPC no siempre es del mismo tipo que la HC del mismo cromosoma. A este grupo pertenecen las dos especies de *Aotus* analizadas (AAZ y ANA) y la especie humana (HSA) (tablas 4.22, 4.23, 4.14, 4.24 y 4.25).

Estos datos parecen reflejar que, en general, la HPC podría haber tenido su origen en la heterocromatina centromérica mediante amplificación de las secuencias centroméricas contiguas. Las diferencias en el tipo de HPC y centromérica observadas en algunos cromosomas de algunas especies incluidas en el grupo b), podrían atribuirse a la acumulación de cambios sufridos en la HPC que la habrían diferenciado de la centromérica contigua.

V.2.1.3. Heterocromatina centromérica (HC)

Con respecto a la **heterocromatina centromérica**, podemos agrupar a las especies estudiadas según dos tipos de respuesta:

a) los primates que presentan heterocromatina centromérica homogénea, es decir, aquellas especies en las que los centrómeros de todos sus cromosomas reaccionan de la misma forma frente a los diferentes tratamientos aplicados. A este grupo pertenecen los Cercopithecidae MFA, MTI PLE, PSP, CAE, CSA y CAL, y el platirrino AAZ (Tablas 4.18, 4.19 y 4.22).

b) los primates que poseen HC heterogénea. Pertenecen a esta categoría los catarrinos HSA, PTR, GGO y HSY, y los platirrinos CAP, ABH y ANA (tablas 4.14, 4.15, 4.16, 4.17, 4.20, 4.21 y 4.23)

Hay que destacar que la especie *Aotus nancymai* (ANA) posee un solo tipo de heterocromatina centromérica en todos sus cromosomas, excepto en el par 5 y en el cromosoma Y (tabla 4.23). La respuesta frente a la digestión con los mismos enzimas de restricción (sin tener en cuenta *RsaI*), de la heterocromatina centromérica de todos los cromosomas de la otra especie de *Aotus* analizada *Aotus azarae*, es similar a la de todos los cromosomas de ANA (excepto el par 5 y el Y). Esta observación podría indicar que las diferencias observadas en la HC del par 5 y del cromosoma Y de ANA, son la consecuencia de cambios en la HC de esos cromosomas. Debido a que en este trabajo se ha analizado un único individuo de la especie *A. nancymai*, sería conveniente analizar un número mayor de individuos pertenecientes a esta especie, para determinar

si se trata de una característica presente únicamente en este ejemplar o si es realmente propia de la especie.

En general, se puede observar que las características cualitativas de la heterocromatina de los cromosomas acrocéntricos o de los cromosomas que poseen un pequeño brazo corto, heterocromático prácticamente en su totalidad, son diferentes de las de los cromosomas no acrocéntricos, en las especies que poseen HC heterogénea. Si analizamos la respuesta de la HC en estas especies se deduce que:

- los cromosomas acrocéntricos de la especie humana (HSA) excepto el par 15, poseen el mismo tipo de HC (tipo XXII, tabla 4.24). El par 15 posee HC del tipo III (tabla 4.24). La HC de los cromosomas no acrocéntricos presenta, en cambio, un alto grado de heterogeneidad ya que se han podido describir hasta 10 tipos diferentes (tabla 4.14 y 4.24).

- en la especie *Pan troglodytes* (PTR) se observa un solo par cromosómico acrocéntrico (par 18) y cuatro pares con el brazo p heterocromático (13, 14, 21 y 22). Todos los cromosomas con el brazo p heterocromático poseen el mismo tipo de HC (tipo I, tabla 4.24 y 4.26), mientras que la HC del par 18 es del tipo VII (tabla 4.24 y 4.26). La HC de los cromosomas no acrocéntricos es heterogénea ya que se pueden observar hasta 9 tipos diferentes.

- los cromosomas 21 y 22 son los únicos cromosomas acrocéntricos de la especie *Gorilla gorilla* (GGO). Los dos pares poseen el mismo tipo de HC (tipo VII, tabla 4.24). La HC de los cromosomas no acrocéntricos presenta un alto grado de heterogeneidad ya que se pueden observar hasta 5 tipos diferentes.

- en la especie *Cebus apella*, todos los cromosomas acrocéntricos (pares del 11 al 26) poseen el mismo tipo de HC (tipo VIII, tabla 4.24). La HC de los cromosomas no acrocéntricos, en cambio, es heterogénea ya que se pueden observar 4 tipos diferentes. Este dato podría explicar la observación de Fanning y col (1993), que usando la sonda del DNA satélite de *Cebus apella*, CapB, observan señal de hibridación en todos los cromosomas acrocéntricos pero sólo en algunos submetacéntricos de CAP. Fanning y col. atribuyen la ausencia de señal de hibridación en algunos submetacéntricos de CAP al límite de resolución de la propia técnica. Con nuestros resultados podemos atribuir esta falta de señal a las diferencias cualitativas observadas en este trabajo, en la HC de CAP de los cromosomas no acrocéntricos.

- en el cariotipo de la especie *Ateles belzebuth hybridus* se pueden observar dos pares de cromosomas acrocéntricos (15 y 16, figura 4.4). La HC en ambos casos es del tipo XII (tabla 4.24). En los cromosomas no acrocéntricos se puede observar dos tipos diferentes de HC (tipos XII y XVII, tabla 4.24).

Algunos autores han sugerido que las asociaciones de las regiones heterocromáticas de los cromosomas acrocéntricos pueden facilitar el intercambio de DNA entre ellos, provocando la homogeneización de su DNA repetitivo ("concerted evolution") (Schweizer y Loidl, 1987). Este tipo de asociaciones se han podido observar en metafases de linfocitos de la especie *Cebus apella* durante la elaboración de este trabajo, en cromosomas humanos (Ferguson-Smith y Handmaker 1963), en otros primates (Henderson y col. 1976) y en cerdo (Jantsch y col. 1990). Por tanto, este mecanismo podría explicar el alto grado de homogeneidad de la HC observada en los cromosomas acrocéntricos de las especies de primates analizadas. Durante la realización de este trabajo se observaron también asociaciones de las regiones heterocromáticas que ocupan prácticamente la totalidad del brazo corto de los cromosomas 13, 14, 21 y 22 de chimpancé. Por esta razón se puede atribuir la homogeneidad de su heterocromatina centromérica y del brazo p al mismo mecanismo que podría ser responsable de la homogeneidad de la HC en los cromosomas acrocéntricos.

Los resultados obtenidos sobre el análisis cualitativo de la HC en general (sin distinguir entre cromosomas acrocéntricos o con brazo p heterocromático del resto) indican que, todos los primates aquí estudiados, excepto los Cercopithecidae y el Platyrrhini AAZ (y ANA si la diferencia en la HC del 5 e el Y es una particularidad del ejemplar aquí analizado y no de la especie) poseen HC heterogénea. Estos resultados junto con los datos publicados por otros autores analizando la calidad de la heterocromatina constitutiva en otras especies de primates (Pieczarka y col. 1996 y 2000), parecen indicar que el origen de la heterocromatina centromérica sería más antiguo que el de la HIT, y así, se habrían podido acumular un número de cambios suficiente para producir la heterogeneidad detectada.

V.2.2. EVOLUCION DE LA HETEROCROMATINA CENTROMÉRICA CON RESPECTO A LA EUCROMATINA

Como se ha comentado en el apartado de resultados, no todas las especies de primates analizadas poseen heterocromatina de localización intersticial, terminal o pericentromérica. Sin embargo, en todas ellas se puede observar la presencia de heterocromatina de localización centromérica (HC). Por ello, en este apartado nos referiremos únicamente a la HC ya que es la que poseen todas las especies.

En los diferentes grupos taxonómicos de primates a los que pertenecen las especies estudiadas en este trabajo, se pueden observar diferentes relaciones entre los cambios cromosómicos evolutivos que ocurren en la eucromatina (reorganizaciones) y las características cualitativas de su heterocromatina.

Podemos tomar como ejemplo las especies de Cercopithecidae estudiadas. Si comparamos el cariotipo de las diferentes especies que forman la tribu Cercopithecini (género *Cercopithecus*), podemos detectar un gran número de reorganizaciones cromosómicas (Ponsà y col. 1986; Sineo y col. 1986; 1990). Sin embargo, la heterocromatina centromérica en las especies CAE, CSA y CAL es homogénea (tipo VIII, tabla 4.24), lo que indica que sea cual sea su composición y estructura, responden del mismo modo a los tratamientos aplicados. En la tribu Papionini las reorganizaciones cromosómicas son muy escasas, prácticamente inexistentes (Dutrillaux y col. 1979; Clemente y col. 1990). El análisis de la heterocromatina constitutiva de las especies de esta tribu revela que ésta es también homogénea (tipo XVI, tabla 4.24). Igual que en el caso de las especies de la tribu Cercopithecini, la homogeneidad es intra e interespecífica.

Los resultados obtenidos en las especies de ambas tribus revelan que, en la tribu Papionini, la evolución de las regiones de heterocromatina centromérica parece seguir el mismo patrón que la de las regiones eucromáticas, es decir, ausencia de cambios. En la tribu Cercopithecini, sin embargo, la ausencia de cambios cualitativos en la heterocromatina no está asociada a ausencia de reorganizaciones cromosómicas, sino más bien al contrario.

Se han comparado las características cualitativas de la heterocromatina centromérica de los cromosomas homólogos de los Hominidae HSA, PTR y GGO (ceranos filogenéticamente, y cuyas homologías han sido establecidas mediante la comparación del patrón de bandas G por Yunish y Prakash, 1982 y confirmadas mediante ZOO-FISH por Wienberg y col. 1990 y Jauch y col. 1992) y del Platyrrhini CAP (alejado filogenéticamente de los grandes monos, y cuyas homologías con el cariotipo humano han sido demostradas o redefinidas mediante la técnica de ZOO-FISH (ver apartado de resultados). El resultado de esta comparación se presenta en la tabla 5.26, en la que se observa que la mayor parte de los cromosomas homólogos de estas especies poseen un tipo diferente de heterocromatina centromérica, incluso si comparamos los cromosomas de los grandes monos, que como ya se ha comentado, son especies cercanas filogenéticamente.

Estos datos están en la misma línea que los resultados obtenidos por otros autores aplicando la técnica de hibridación *in situ* sobre cromosomas de chimpancé y gorila, con diferentes sondas de DNA alfoide humano (Waye y col. 1989; Jørgensen y col. 1992; Archidiacono y col. 1995). En estos trabajos se observa que, la mayoría de las sondas humanas no hibridan en el centrómero de sus cromosomas homólogos en chimpancé y gorila, lo que indica que las secuencias de DNA alfoide de estos primates, no se han conservado.

Por tanto, y al menos en las especies de grandes monos PTR, GGO y HSA y el Platyrrhini CAP cuando las comparamos entre sí, se observa que si bien la eucromatina se conserva invariable o con variaciones reconocibles mediante reorganizaciones cromosómicas, la heterocromatina centromérica, en general, no se ha conservado. Parece que en estas especies, la heterocromatina ha sufrido una evolución independiente y más rápida de la de las regiones eucromáticas, cuyas variaciones podrían estar sometidas a una presión selectiva más estricta.

Tabla 5.26. Comparación de los tipos de heterocromatina centromérica (HC) de los cromosomas homólogos de las especies *Homo sapiens* (HSA), *Pan troglodytes* (PTR), *Gorilla gorilla* (GGO) y *Cebus apella* (CAP).

HSA CROMOSOMA/TIPO HC	PTR CROMOSOMA/TIPO HC	GGO CROMOSOMA/TIPO HC	CAP CROMOSOMA/TIPO HC
1 /2	1/14	1/10	14/8 22/8
2/21	2p/1 2q/18	2p/7 2q/-	5/17
3/13	3/16	3/10	18/8 11/8
4/13	4/14	4/7	2/17
5/13	5/18	5/1	1/12
6/21	6/14	6/10	3/12
7/10	7/1	7/14	15/8
8/18	8/14	8/10 o 13	7/17 8/11
9/1	9/2	9/7	19/8
10/13	10/10	10/10 o 13	4/12 26/8
11/16	11/8	11/10 o 13	16/8
12/14	12/10	12/10 o 13	12/8
13/22	13/1	13/7	17/8
14/22	14/1	14/1	6/12
15/3	15/1	15/7	24/8 6/12
16/1	16/1	16/1	4/12 5/17
17/22	17/1	17/13	21/8
18/22	18/7	18/10	7/17
19/10	19/4	19/10	9/7
20/22	20/4	20/10	10/7
21/22	21/1	21/7	11/8
22/22	22/1	22/7	25/8
X/16	X/16	X/10 o 13	X/11

- : en los gorilas estudiados, el cromosoma 2q no posee heterocromatina centromérica detectable.

V.2.3. HETEROCROMATINA Y ESPECIACIÓN

Para establecer si los cambios cualitativos de la heterocromatina pueden estar implicados en el proceso de especiación en los primates, hemos analizado especies pertenecientes a diferentes grupos taxonómicos. De esta forma tenemos representados taxones con diferentes relaciones entre la presencia o no de reorganizaciones cromosómicas (detectadas tras la comparación de los patrones de bandas *G*), y las características cualitativas de la heterocromatina centromérica (del mismo tipo o de tipo diferente) en los cromosomas homólogos de esas especies:

a) Presencia de reorganizaciones cromosómicas y de diferencias en las características cualitativas de la heterocromatina centromérica de los cromosomas homólogos entre especies cercanas filogenéticamente:

- Hominidae: HSA, PTR y GGO (ver apartado V.2.2 y tabla 5.26)
- Cebidae: CAP y ABH (ver apartado de resultados)

b) Ausencia de reorganizaciones cromosómicas y de diferencias en las características cualitativas de la heterocromatina centromérica de los cromosomas homólogos entre especies pertenecientes a grupos taxonómicos cercanos filogenéticamente:

- Cercopithecidae: CAE y CSA de la tribu Cercopithecini. La única diferencia cariológica entre CAE y CSA es la presencia de heterocromatina terminal en el brazo corto en cuatro pares de cromosomas en CSA (Sineo y col. 1986). La ausencia de reorganizaciones cromosómicas coincide, en este caso, con la ausencia de diferencias cualitativas en la HC de los cromosomas homólogos en ambas especies.

- Cercopithecidae: MFA, MTI, PLE, PSP de la tribu Papionini. La comparación del patrón de bandas de estas especies revela que sus cariotipos son prácticamente idénticos (Dutrillaux y col. 1979; Clemente y col. 1990) y además, los resultados presentados en este trabajo revelan que no existen diferencias cualitativas en la HC de los cromosomas homólogos entre estas especies. De hecho todos los cromosomas de estas especies poseen el mismo tipo de heterocromatina centromérica (tabla 4.18).

c) Presencia de reorganizaciones cromosómicas sin diferencias en las características cualitativas de la heterocromatina centromérica de los cromosomas homólogos entre especies cercanas filogenéticamente:

- Cebidae: AAZ y ANA. Ma y col. (1981) establecieron la presencia de reorganizaciones que explicarían las homologías cromosómicas entre ambas especies de *Aotus*. Los

resultados obtenidos en este trabajo nos indican que, las reorganizaciones cromosómicas no estarían acompañadas de diferencias cualitativas en la heterocromatina centromérica de los cromosomas homólogos entre ambas especies,

- Cercopithecidae: CAE/CSA y CAL de la tribu Ceropithecini. Ya hemos comentado que no existen diferencias ni en el cariotipo ni en la calidad de la HC en los cromosomas homólogos entre CAE y CSA. Sin embargo, la comparación del patrón de bandas de CAE/CSA y CAL revela la existencia de reorganizaciones cromosómicas que, como indican los resultados obtenidos en este trabajo, tampoco están acompañadas de diferencias cualitativas en la HC de los cromosomas homólogos entre CAE y CSA y CAL (tabla 4.19).

Por tanto, en las especies estudiadas aquí tenemos ejemplos de diferentes tipos de relación entre la presencia o no de reorganizaciones cromosómicas y la presencia o no de diferencias cualitativas en la HC de los cromosomas homólogos entre diferentes especies.

No podemos afirmar que las diferencias cualitativas en la heterocromatina centromérica de los cromosomas homólogos de las especies incluidas en el apartado a) (presencia de reorganizaciones y de diferencias en la HC entre homólogos de diferentes especies) puedan ser responsables del proceso de especiación, ya que también existen diferencias en su patrón de bandas G como consecuencia de reorganizaciones cromosómicas, que pueden intervenir en el proceso de especiación (ver apartado de Introducción). El análisis cualitativo de la HC de las especies incluidas en los apartados b) y c) no proporciona, por sí mismo, datos válidos para establecer una relación clara entre cambios en la HC y proceso de especiación ya que en ambos casos, no se observan diferencias cualitativas en la HC, independientemente de la presencia o no de reorganizaciones cromosómicas.

Por tanto, con los datos obtenidos en este estudio no podemos afirmar que la heterocromatina, por sí sola, pueda haber jugado algún papel en el proceso de especiación de los primates. Sin embargo, no se puede descartar una contribución de la heterocromatina junto con otros factores, en la especiación.

V.2.4. ANÁLISIS CLADÍSTICO

Si comparamos los clados obtenidos aplicando el programa PAUP a partir de los resultados de la caracterización cualitativa de la heterocromatina constitutiva (figuras 4.62 y 4.63), con las relaciones filogenéticas de estas especies basadas en la clasificación taxonómica de los primates (figura 1.5 de la introducción), se observan similitudes y diferencias. En cuanto a las similitudes hay que destacar que los grupos formados por las especies de las dos tribus de Cercopithecidae (uno perteneciente a la tribu Cercopithecini y el otro a la tribu Papionini,) así como el clado formado por HSA y PTR (familia Hominidae), y el formado por CAP y ABH (ambos de la familia Cebidae) son consistentes tanto en la clasificación taxonómica como en el análisis cladístico realizado en este estudio.

La primera discordancia entre los resultados del análisis de la heterocromatina con el de la clasificación taxonómica de los primates hace referencia a la relación de GGO con el grupo formado por HSA y PTR. GGO está más relacionado con el resto de especies (con una frecuencia del 83%) que con HSA y PTR. Esta diferencia parece estar provocada, principalmente, por las características cualitativas de la heterocromatina terminal de GGO. Otra de las discordancias hace referencia a *Hylobates syndactylus*. HSY forma parte de la suprafamilia Hominoidea junto con los grandes monos (chimpancé, gorila y especie humana). Por tanto, lo esperado sería que HSY estuviera más cercano a los grandes monos que a los Cercopithecidae o a los Platyrrhini. Contrariamente, los resultados de la aplicación del PAUP muestran que, HSY estaría menos relacionado con el grupo formado por HSA y PTR y con GGO que con el resto de especies aquí analizadas. La última de las discordancias hace referencia a los dos grupos formados, uno por CAP y ABH y el otro por AAZ (figura 4.62). Aunque ambos grupos están relacionados, la relación entre ellos no es mayor que la que une a cada uno de ellos con los dos grupos formados por los Cercopithecidae, ya que no se observa un grupo que englobe a todos los platirrininos aquí estudiados. Este último dato sin embargo, va en la misma línea que los datos conocidos sobre las relaciones filogenéticas existentes entre los platirrininos entre sí y los grandes monos: la distancia filogenética que separa a HSA, PTR y GGO es menor que la que separa a los platirrininos de los géneros *Cebus*, *Ateles* y *Aotus*.

El resto de relaciones cladísticas obtenidas con la aplicación del programa PAUP, son similares a las establecidas en la clasificación taxonómica de estas especies. Por tanto, en general, hay una gran coincidencia entre las relaciones establecidas mediante el análisis cladístico de las características cualitativas de la heterocromatina constitutiva

de las especies analizadas en este trabajo, y las relaciones taxonómicas de esas mismas especies.

La realización del trabajo aquí presentado, orientado desde el punto de vista citogenético, ha permitido caracterizar cualitativamente la heterocromatina constitutiva de un amplio número de especies de primates pertenecientes a grupos taxonómicos diferentes. El análisis de los resultados ha permitido extraer algunas conclusiones sobre la naturaleza evolutiva de la heterocromatina constitutiva.

Sin embargo, para desvelar si existe algún tipo de relación entre cambios cualitativos en la heterocromatina y el proceso de especiación en el grupo de los primates, es necesario: a) ampliar el número de géneros y de especies estudiadas y b) realizar estudios moleculares de las secuencias de DNA repetitivo de diferentes especies del orden primates para profundizar en la caracterización de la heterocromatina constitutiva, en este caso, en relación directa con las secuencias de DNA repetitivo que forman parte de su estructura.



VI. CONCLUSIONES



VI. CONCLUSIONES

Ejemplares de Pan troglodytes

Fuente: "Primates. Nuestros antepasados"

1. Las conclusiones del estudio de las homologías y reorganizaciones cromosómicas evolutivas son las siguientes:

1.1. La aplicación de la técnica de bandas G de forma secuencial con la de ZOO-FISH ha permitido la comparación del patrón de bandas de los cromosomas homólogos de las especies estudiadas, y establecer las reorganizaciones cromosómicas que explican las homologías detectadas.

1.2. Se han determinado las bandas cromosómicas de la especie humana y de *Cebus apella*, implicadas en las reorganizaciones cromosómicas evolutivas detectadas al comparar sus cariotipos entre sí, y con el de *Ateles belzebuth hybridus*. De ellas, un 48.3% coinciden cuando comparamos el cariotipo de la especie humana tanto con el de *Cebus apella* como con el de *Ateles belzebuth hybridus*, y un 29.6% coinciden cuando comparamos el cariotipo de *Cebus apella* tanto con el de la especie humana como con el de *Ateles belzebuth hybridus*.

1.3. De los Platyrrhini analizados, las especies del género *Cebus* son las que poseen un cariotipo más cercano al hipotético cariotipo ancestral de los Platyrrhini, mientras que las especies del género *Ateles* son las que poseen un cariotipo más reorganizado con respecto al ancestro. *Callithrix jacchus* y las especies del género *Alouatta* tendrían un cariotipo intermedio (desde el punto de vista de las reorganizaciones cromosómicas que les separarían del cariotipo ancestral de los Platyrrhini).

1.4. *Cebus apella* está filogenéticamente más cerca de *Ateles belzebuth hybridus* que de la especie humana. Sin embargo, el resultado de la comparación cromosómica indica que, las diferencias cariotípicas entre *Cebus apella* y la especie humana son menores que las existentes entre *Cebus apella* y *Ateles belzebuth hybridus*.

1.5. Las bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas del cariotipo humano y de *Cebus apella* no coinciden, de forma estadísticamente significativa, con bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes en ambas especies.

1.6. Las bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas del cariotipo humano no coinciden, de forma estadísticamente significativa, con la localización de Lugares Frágiles, en esta especie.

1.7. De todas las secuencias teloméricas intersticiales descritas en el cariotipo humano, doce se corresponden con cicatrices de reorganizaciones cromosómicas evolutivas (1cen, 1q31, 2q21, 3cen, 3q21, 7q11, 7q32, 8cen, 9cen, 10cen, 11cen y 17cen).

2. Las conclusiones del estudio de la heterocromatina constitutiva son las siguientes:
 - 2.1. La aplicación de las técnicas de digestión *in situ* con enzimas de restricción y la utilización de fluorocromos, ha permitido realizar el análisis cualitativo de la heterocromatina constitutiva de diferentes especies de primates.
 - 2.2. El grado de variabilidad de las características cualitativas de la heterocromatina constitutiva varía según las especies, desde un sólo tipo en las especies de la Familia Cercopithecidae, hasta los 12 tipos de *Pan troglodytes* o los 15 tipos detectados en *Gorilla gorilla*.
 - 2.3. Con relación a los diferentes grupos taxonómicos: las especies de las tribus Papionini y Cercopithecini (Familia Cercopithecidae), presentan uniformidad en las características de la heterocromatina. El resto de Familias presentan heterocromatina constitutiva heterogénea.
 - 2.4. Las características cualitativas de la heterocromatina constitutiva con relación a su localización en el cromosoma son:
 - 2.4.1. La heterocromatina de localización intersticial y/o terminal es heterogénea en *Pan troglodytes* y *Gorilla gorilla*, y homogénea en el resto de especies estudiadas.
 - 2.4.2. La heterocromatina de localización pericentromérica es heterogénea en *Homo sapiens* y las dos especies de *Aotus*, y homogénea en el resto de especies estudiadas.
 - 2.4.3. La heterocromatina de localización centromérica es homogénea únicamente en las especies de la familia Cercopithecidae y en *Aotus azarae*.
 - 2.5. Del análisis de la heterogeneidad de la heterocromatina centromérica y no centromérica se deduce que, la heterocromatina no centromérica tendría un origen posterior al de la centromérica.
 - 2.6. La heterocromatina centromérica no presenta las mismas características cualitativas en los cromosomas homólogos de especies distintas, de ello se deduce que ha evolucionado independientemente de la eucromatina y de forma más rápida.
 - 2.7. Con los resultados obtenidos en este trabajo, no se ha podido determinar si la heterocromatina ha jugado algún papel en el proceso de especiación de los primates. Sin embargo, no se puede descartar la contribución de los cambios cualitativos de la heterocromatina, junto con otros factores, en el proceso de especiación.

Ejemplares de Pan troglodytes

Fuente: "Primates. Nuestros antepasados"

Editorial Folio. 1997

1. Las conclusiones del estudio de las homologías y reorganizaciones cromosómicas evolutivas son las siguientes:

1.1. La aplicación de la técnica de bandas G de forma secuencial con la de ZOO-FISH ha permitido la comparación del patrón de bandas de los cromosomas homólogos de las especies estudiadas, y establecer las reorganizaciones cromosómicas que explican las homologías detectadas.

1.2. Se han determinado las bandas cromosómicas de la especie humana y de *Cebus apella*, implicadas en las reorganizaciones cromosómicas evolutivas detectadas al comparar sus cariotipos entre sí, y con el de *Ateles belzebuth hybridus*. De ellas, un 48.3% coinciden cuando comparamos el cariotipo de la especie humana tanto con el de *Cebus apella* como con el de *Ateles belzebuth hybridus*, y un 29.6% coinciden cuando comparamos el cariotipo de *Cebus apella* tanto con el de la especie humana como con el de *Ateles belzebuth hybridus*.

1.3. De los Platyrrhini analizados, las especies del género *Cebus* son las que poseen un cariotipo más cercano al hipotético cariotipo ancestral de los Platyrrhini, mientras que las especies del género *Ateles* son las que poseen un cariotipo más reorganizado con respecto al ancestro. *Callithrix jacchus* y las especies del género *Alouatta* tendrían un cariotipo intermedio (desde el punto de vista de las reorganizaciones cromosómicas que les separarían del cariotipo ancestral de los Platyrrhini).

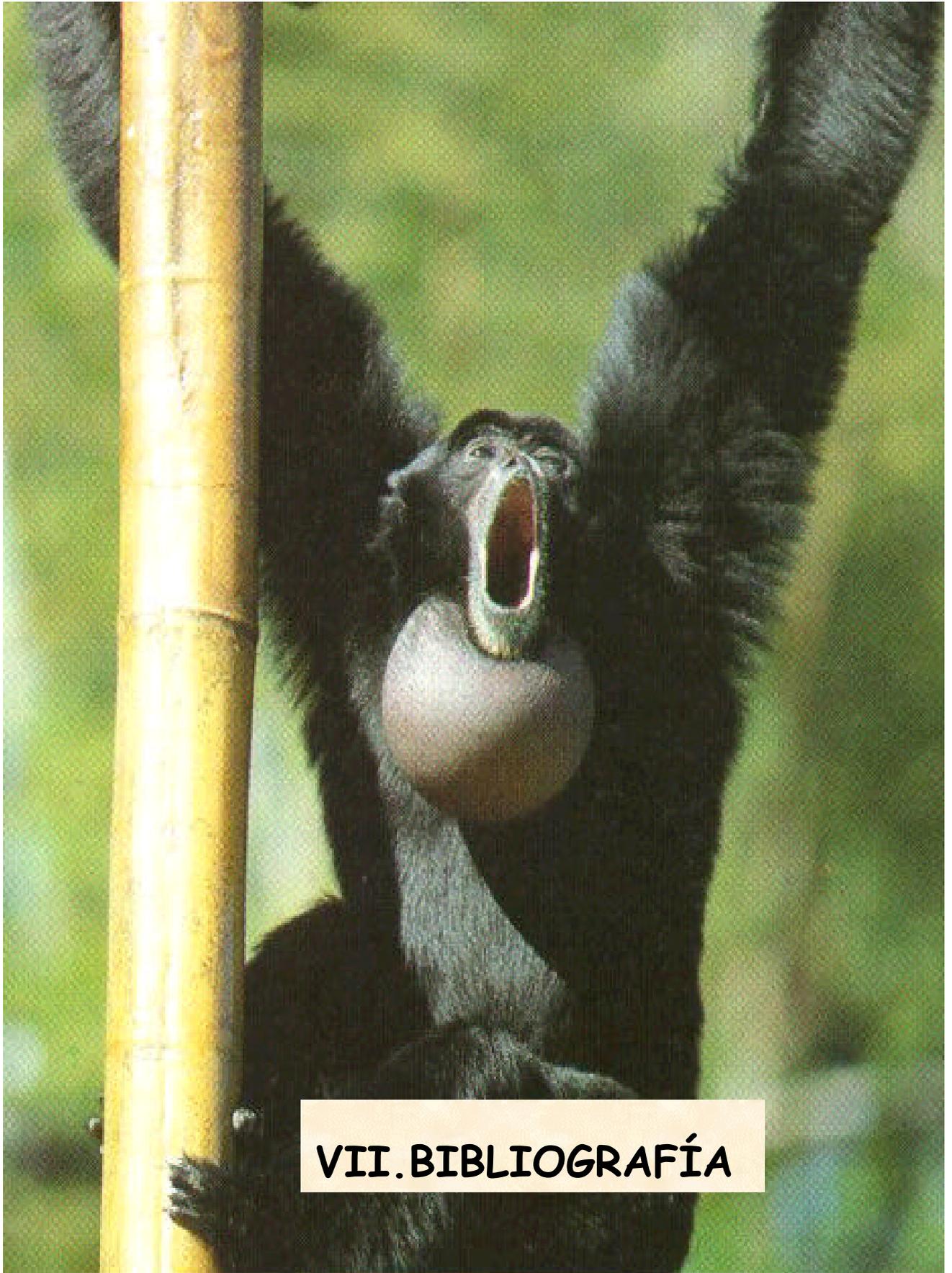
1.4. *Cebus apella* está filogenéticamente más cerca de *Ateles belzebuth hybridus* que de la especie humana. Sin embargo, el resultado de la comparación cromosómica indica que, las diferencias cariotípicas entre *Cebus apella* y la especie humana son menores que las existentes entre *Cebus apella* y *Ateles belzebuth hybridus*.

1.5. Las bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas del cariotipo humano y de *Cebus apella* no coinciden, de forma estadísticamente significativa, con bandas sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes en ambas especies.

1.6. Las bandas implicadas en reorganizaciones cromosómicas evolutivas del cariotipo humano no coinciden, de forma estadísticamente significativa, con la localización de Lugares Frágiles, en esta especie.

1.7. De todas las secuencias teloméricas intersticiales descritas en el cariotipo humano, doce se corresponden con cicatrices de reorganizaciones cromosómicas evolutivas (1cen, 1q31, 2q21, 3cen, 3q21, 7q11, 7q32, 8cen, 9cen, 10cen, 11cen y 17cen).

2. Las conclusiones del estudio de la heterocromatina constitutiva son las siguientes:
 - 2.1. La aplicación de las técnicas de digestión *in situ* con enzimas de restricción y la utilización de fluorocromos, ha permitido realizar el análisis cualitativo de la heterocromatina constitutiva de diferentes especies de primates.
 - 2.2. El grado de variabilidad de las características cualitativas de la heterocromatina constitutiva varía según las especies, desde un sólo tipo en las especies de la Familia Cercopithecidae, hasta los 12 tipos de *Pan troglodytes* o los 15 tipos detectados en *Gorilla gorilla*.
 - 2.3. Con relación a los diferentes grupos taxonómicos: las especies de las tribus Papionini y Cercopithecini (Familia Cercopithecidae), presentan uniformidad en las características de la heterocromatina. El resto de Familias presentan heterocromatina constitutiva heterogénea.
 - 2.4. Las características cualitativas de la heterocromatina constitutiva con relación a su localización en el cromosoma son:
 - 2.4.1. La heterocromatina de localización intersticial y/o terminal es heterogénea en *Pan troglodytes* y *Gorilla gorilla*, y homogénea en el resto de especies estudiadas.
 - 2.4.2. La heterocromatina de localización pericentromérica es heterogénea en *Homo sapiens* y las dos especies de *Aotus*, y homogénea en el resto de especies estudiadas.
 - 2.4.3. La heterocromatina de localización centromérica es homogénea únicamente en las especies de la familia Cercopithecidae y en *Aotus azarae*.
 - 2.5. Del análisis de la heterogeneidad de la heterocromatina centromérica y no centromérica se deduce que, la heterocromatina no centromérica tendría un origen posterior al de la centromérica.
 - 2.6. La heterocromatina centromérica no presenta las mismas características cualitativas en los cromosomas homólogos de especies distintas, de ello se deduce que ha evolucionado independientemente de la eucromatina y de forma más rápida.
 - 2.7. Con los resultados obtenidos en este trabajo, no se ha podido determinar si la heterocromatina ha jugado algún papel en el proceso de especiación de los primates. Sin embargo, no se puede descartar la contribución de los cambios cualitativos de la heterocromatina, junto con otros factores, en el proceso de especiación.



VII. BIBLIOGRAFÍA

Ejemplar del género Hylobates

Fuente: "Primates. Nuestros antepasados"

Editorial Folio. 1997

A

Alvarez L, Evans JW, Wilks R, Lucas JN, Brown M, Giaccia AJ: "Chromosomal radiosensitivity at intrachromosomal telomeric sites". *Genes Chromosomes Cancer* 8: 8-14 (1993)

Archidiacono N, Antonacci R, Marzella R, Finelli P, Lonoce A, Rocchi M: "Comparative mapping of human alphoid sequences in great apes using fluorescence *in situ* hybridization". *Genomics* 25: 477-484 (1995)

Azzalin CM, Mucciolo E, Bertoni L, Giulotto E: "Fluorescence "in situ" hybridization with a synthetic $(T_2AG_3)_n$ polynucleotide detects several intrachromosomal telomere-like repeats on human chromosomes". *Cytogenet Cell Genet* 78: 112-115 (1997).

B

Babu A, Agarwal AK, Verma RS: "A new approach in recognition of heterochromatic regions of human chromosomes by means of restriction endonucleases". *Am J Hum Genet* 42: 60-65 (1988)

Babu A, Verma RS: "Anatomy of human genome by restriction endonucleases *AluI*, *DdeI*, *HaeIII*, *HinfI*, *MboI* and *RsaI*, and their application in clinical cytogenetics". *Cytobios* 62: 7-19 (1990)

Babu A, Verma RS: "Cytochemical heterogeneity of the C-bands in human chromosomes". *Histochem J* 18: 329-333 (1986)

Babu A, Verma RS: "Restriction endonuclease resistant chromatin in human chromosomes". *Mol Gen Genet* 211: 367-368 (1988)

Baker RJ, Qumsiyeh MB, Hood CS: "Role of chromosomal banding patterns in understanding mammalian evolution". *Current Mammology*, vol 1, (1987)

Baldini A, Ried T, Shridhar V, Ogura K, D'Aiuto L, Rocchi M, Ward DC: "An alphoid DNA sequence conserved in all human and great ape chromosomes: evidence for ancient centromeric sequences at human chromosomal regions 2q21 and 9q13". *Hum Genet* 90: 577-583 (1993)

Barrios L, Miró R, Caballín MR, Fuster C, Guedea F, Subias A, Egozcue J: "Cytogenetic effects of radiotherapy. Breakpoint distribution in induced chromosome aberrations". *Cancer Genet Cytogenet* 41: 61-70 (1989)

Bauchinger M, Götz G: "Distribution of radiation induced lesions in human chromosomes and dose-effect relation analysed with G-banding". *Rad Environ Biophys* 16: 355-366 (1989)

Baverstock PR, Gelder M, Jahnke A: "Cytogenetic studies of the Australian rodent, *Uromys caudimaculatus*, a species showing extensive heterochromatin variation". *Chromosoma* 84: 517-533 (1982)

Bella JL, Fernández JL, Gosálvez J: "C-banding plus fluorochrome staining shows differences in C-, G-, and R-bands in human and mouse metaphase chromosomes". *Genome* 38: 864-868 (1995)

Bella JL, Gosálvez J: "Banding human chromosomes using a combined C-banding-fluorochrome staining technique". *Biotech Histochem* 5: 243-248 (1994)

Bella JL, Gosálvez J: "C-banding with specific fluorescent DNA-ligands: a new approach to constitutive heterochromatin heterogeneity". *Biotechnic and Histochemistry* 1: 44-52 (1991)

Bengston B: "Rates of karyotype evolution in placental mammals". *Hereditas* 92: 37-47 (1980)

Bertoni L, Altolini C, Tessera L, Mucciolo E, Giulotto E: "Telomeric and non-telomeric (TTAGGG)_n sequences in gene amplification and chromosome stability". *Genomics* 24: 53-62 (1994)

Bianchi NO, Bianchi MS, Cleaver JE: "The pattern of restriction enzyme-induced banding in the chromosomes of chimpanzee, gorilla, and orangutan and its evolutionary significance". *J Mol Evol* 22: 323-333 (1985)

Bickham JW, Baker RJ: "Canalization model of chromosomal evolution". *Models and Methodologies in Evolutionary Theory, Bull. Carnegie Mus Nat Hist* 13: 70-84 (1979)

Bigoni F, Koehler U, Stanyon R, Ishida T, Wienberg J: "Fluorescence in situ hybridization establishes homology between human and silvered leaf monkey chromosomes, reveals reciprocal translocations between chromosomes homologous to human Y/5, 1/9, and 6/16, and delineates an $X_1X_2Y_1Y_2/X_1X_1X_2X_2$ sex-chromosome system". *Am J Phys Anthropol* 23: 315-327 (1997a)

Bigoni F, Stanyon R, Koehler U, Morescalchi AM, Wienberg J: "Mapping homology between human and black and white colobine monkey chromosomes by fluorescent in situ hybridization". *Am J Primatol* 42: 289-298 (1997b)

Borowik OA: "Coding chromosomal data for phylogenetic analysis: phylogenetic resolution of the *Pan-Homo-Gorilla* trichotomy". *Syst Biol* 44(4): 563-570 (1995)

Borrell A, Ponsà M, Egozcue J, Rubio A, Garcia M: "Chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes from *Cebus apella* (Cebidae, Platyrrhini) after X-ray irradiation". *Mut Res* 401: 65-76 (1998a)

Borrell A, Ponsà M, Egozcue J, Rubio A, Garcia M: "Chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes from *Macaca fascicularis* and *Erythrocebus patas* (Cercopithecidae, Catarrhini) after X-ray irradiation". *Mut Res* 403: 185-198 (1998b)

Boutouil M, Fetni R, Qu J, Dallaire L, Richer C, Lemieux N: "Fragile site and interstitial telomere repeat sequences at the fusion point of a de novo (Y;13) translocation". *Hum Genet* 98: 323-327 (1996)

Brown CJ, Dunbar VG, Shafer DA: "A comparison of the karyotypes of six species of the genus *Macaca* and a species of the genus *Cercocebus*". *Folia Primatol* 46: 164-172 (1986)

Brumback RA, Stanton RD, Benjamin SA, Lang CM: "The chromosomes of *Aotus trivirgatus*. Humbolt 1811". *Folia Primatol* 15: 264-266 (1971)

Burkholder GD: "Morphological and biochemical effects of endonucleases on isolated mammalian chromosomes *in vitro*". *Chromosoma* 97: 347-355 (1989)

C

Caballín MR: "Estudio de la filogenia cromosómica de *Homo*, *Pan* y *Gorilla*. Inducción experimental de reorganizaciones". Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona (1981)

Cambefort V, Moro F: "Cytogenetics and taxonomy of some south-bolivian monkeys". *Folia Primatol* 29: 307-314 (1978)

Carlà Campa MC, Stanyon R: "Sequence of late replication in *Cebus capucinus* chromosomes and a standard G-banded karyotype". *Am J Primatol* 28: 205-212 (1992)

Chowdhary BP, Raudsepp T, Frönicke L, Scherthan H: "Emerging patterns of comparative genome organization in some mammalian species as revealed by Zoo-FISH". *Genome Research* 8: 577-589 (1998)

Clemente IC, Garcia M, Ponsà M, Egozcue J: "High resolution chromosome banding in *Cebus apella*, *Cebus albifrons* and *Lagothrix lagothricha*: comparison with the human karyotype". *Am J Primatol* 13: 23-36 (1987)

Clemente IC, Ponsà M, Garcia M, Egozcue J: "Chromosome evolution in the Cercopithecidae and its relationship to human fragile sites and neoplasia". *Int J Primatol* 11, 4: 377-398 (1990)

Clemente IC, Ponsà M, Garcia M, Egozcue J: "Evolution of the simiiformes and the phylogeny of human chromosomes". *Hum Genet* 84: 493-506 (1990)

Clemente IC: "Evolución cromosómica en primates: Relación entre evolución, fragilidad y neoplasias". Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona (1988)

Clemente IC: "Evolución cromosómica en Primates: Relación entre evolución, fragilidad y neoplasias". Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. 1988.

Collins C, Kuo WL, Segraves R, Pinkel D, Fuscoe J, Gray JW: "Construction and characterization of plasmid libraries enriched in sequences from single human chromosomes". *Genomics* 11: 997-1004 (1991)

Comings DE, Avelino E, Okada TA, Wyandt HE: "The mechanism of C- and G-banding of chromosomes". *Exp Cell Res* 77: 469-473 (1973)

Consigliere S, Stanyon R, Koehler U, Agoramorthy G, Wienberg J: "Chromosome painting defines genomic rearrangements between red howler monkey subspecies". *Chromosome Research* 4: 264-270 (1996)

Consigliere S, Stanyon R, Koehler U, Arnold N, Wienberg J: "In situ hybridization (FISH) maps chromosomal homologies between *Alouatta belzebul* (Platyrrhini, Cebidae) and other primates and reveals extensive interchromosomal rearrangements between howler monkey genomes". *Am J Primatol* 46: 119-133 (1998)

Cooke P, Seabright M, Wheeler M: "The differential distribution of X-ray induced chromosome lesions in trypsin-banded preparations from human subjects". *Humangenetik* 28: 221-231 (1975)

Coyne JA: "Correlation between heterozygosity and rate of chromosome evolution in animals". *Amer Nat* 123: 725-729 (1984)

D

De Boer LEM: "A case of abnormal chromosome number in a female *Aotus trivirgatus* (Humbolt, 1811) (Cebidae, Primates)". *Genen Phaenen* 14: 51 (1971)

De Cabo SF, Ludeña P, Velázquez M, Sentís C, Fernández-Piqueras J: "Cryptic variants of acrocentric human chromosomes as analysed by restriction endonucleases". *Genetica* 83: 203-206 (1991)

DeStefano GF, Ferrucci L: "New cytogenetic techniques in the study of primate genome evolution". *Hum Genet* 72: 98-100 (1986)

Dominguez AM, Smith SA, Greenbaum IF: "Susceptibility of heterochromatin to aphidicolin-induced chromosome breakage". *Hum Genet* 96: 516-520 (1995)

Drets ME, Stoll M: "C banding and nonhomologous associations in *Gryllus argentinus*". *Chromosoma* 48: 367-390 (1974)

Dutrillaux B, Biemont MC, Viegas-Pequignot E, Laurent C: "Comparison of the karyotypes of four Cercopithecoidae: *Papio papio*, *P. anubis*, *Macaca mulatta* and *M. fascicularis*". *Cytogenet Cell Genet* 23: 77-83 (1979)

Dutrillaux B, Couturier J, Muleris M, Lombard M, Chauvier G: "Chromosomal phylogeny of forty-two species or subspecies of cercopithecoids (Primates Catarrhini)". *Ann. Génét* 25: 96-109 (1982)

Dutrillaux B, Couturier J, Viegas-Pequignot E: "Evolution chromosomique des Platyrrhiniens". *Mammalia* 50: 56-81 (1986)

Dutrillaux B, Couturier J: "The ancestral karyotype of platyrrhine monkeys". *Cytogenet Cell Genet* 30: 232-242 (1981)

Dutrillaux B, Rumpler V: "Chromosome banding analogies between a prosimian *Microcebus murinus*, a platyrrhine *Cebus capucinus*, and man". *Am J Phys Anthropol* 52: 133-137 (1980)

Dutrillaux B, Viegas-Pequignot E, Aurias A, Mouthuy M, Prieur M: "Non random position of metaphasic chromosomes: a study of radiation induced and constitutional chromosome rearrangements". *Hum Genet* 59: 208-210 (1981)

Dutrillaux B, Viegas-Pequignot E, Mouthuy M, Antoine JL, Prod'Home M, Sportes M: "Risk of chromosomal disease due to radiation. Tentative estimation from the study of radiation-induced translocations in human fibroblasts". *Mutat Res* 119: 343-350 (1983)

Dutrillaux B: "Chromosomal evolution in primates: tentative phylogeny from *Microcebus murinus* (Prosimian) to man". *Hum Genet* 48: 251-314 (1979)

Dutrillaux B: "Sur la nature et l'origine des chromosomes humains". Expansion Scientific, Paris (1975)

E

Egozcue J, Caballín MR, Goday C: "Banding patterns of the chromosomes of man and the chimpanzee" *Humangenetik* 18: 77-80 (1973)

Egozcue J, Perkins EM, Hagemenas F, Ford DM: "The chromosomes of some platyrrhini (*Callicebus*, *Ateles* and *Saimiri*". *Folia Primatol* 11: 17-27 (1969)

Evans HJ: "Chromosome aberrations induced by ionizing radiation". *Int Rev Cytol* 13: 221 (1962)

Evans HJ: "Effects of radiation on mammalian chromosomes" En *Chromosomes and Cancer* New York: John Wiley (1974)

F

Fanning TG, Seuánez H, Forman L: "Satellite DNA sequences in the new world primate *Cebus apella* (Platyrrhini, Primates)". *Chromosoma* 102: 306-311 (1993)

Ferguson-Smith MA, Handmaker SD: "The association of satellite chromosomes with specific chromosomal regions in cultured human somatic cell". *Ann Hum Genet* 27: 143-155 (1963)

Fernández-Piqueras J, Ludefia P, De Cabo SF, Velázquez M, Sentís C: "Longitudinal differentiation of the human Yq heterochromatin as revealed by the restriction enzyme *TaqI*". *Cytogenet Cell Genet* 57: 78-81 (1991)

Ferrucci L, Romano E, DeStefano GF: "The *AluI*-induced bands in great apes and man: implication for heterochromatin characterization and satellite DNA distribution". *Cytogenet Cell Genet* 44: 53-57 (1987)

Finelli P, Stanyon R, Plesker R, Ferguson-Smith MA, O'Brien PCM, Wienberg J: "Reciprocal chromosome painting shows that the great difference in diploid number between human and african green monkey is mostly due to non-robertsonian fissions". *Mammalian Genome* 10: 713-718 (1999)

Fredga K: "Chromosomal changes in vertebrate evolution". *Proc R Soc Lond B* 199: 377-397 (1977)

Freitas L, Seuanez H: "Chromosome heteromorphisms in *Cebus apella*". *J hum Evol* 10: 173-180 (1982)

Fundia A, Gorostiaga MA, Delprat A, Mudry MD: "Fragile sites analysis and definition of chromosome landmarks, bands and regions in *Alouatta caraya* (ACA)". *Primate today*: 617-618 (1991).

Fundia A, Mudry M: "Inducción de sitios frágiles en *Cebus apella*". *Bol Primat Arg* 5: 7-12 (1987)

G

Garagna S, Ronchetti E, Mascheretti S, Crovella S, Formenti D, Rumpler Y, Manfredi Romanini MG: "Non-telomeric chromosome localization of (TTAGGG)_n repeats in the genus *Eulemur*". *Chromosome Research* 5: 487-491 (1997)

Garcia L, Ponsà M, Egozcue J, Garcia M: "Comparative analysis and phylogeny in four *Ctenomys* species (Rodentia, Octodontidae)". *Biol J Lin Soc* 69: 103-120 (2000)

Garcia M, Caballín MR, Aragonés J, Goday C, Egozcue J: "Banding patterns of the chromosomes of *Ateles geoffroyi* with description of two cases of pericentric inversion". *J Med Primatol* 4: 108-113 (1975)

Garcia M, Miró R, estop A, Ponsà M, Egozcue J: "Constitutive heterochromatin polymorfism in *Lagothrix lagothricha cana*, *Cebus apella*, and *Cebus capucinus*". *Am J Primatol* 4: 117-126 (1983)

Garcia M, Miro R, Freitas L, Egozcue J: "Banding patterns of the chromosomes of *Cebus apella*: unstable chromosomes and pericentric inversion". *Folia Primatol* 26: 196-205 (1978)

Garcia M, Miro R, Ponsà M, Egozcue J: "Chromosomal polymorfism and somatic segregation in *Saimiri sciureus*". *Folia Primatol* 31: 312-323 (1979)

Go Y, Rakotoarisoa G, Kawamoto Y, Randrianjafy A, Koyama N, Hirai H: "PRINS analysis of the telomeric sequence in seven lemurs". *Chromosome Research* 8: 57-65 (2000)

Gosalvez J, Lopez-Fernandez C, Ferrucci L, Mezzanotte R: "DNA base sequence is not the only factor for restriction endonuclease activity on metaphase chromosomes: evidence using isoschizomers". *Cytogenet Cell Genet* 50: 142-144 (1989)

Guedeney D, Rigaud I, Malarbet JL, Doloy T, Magdelenat H: "Chromosomal aberrations and DNA repair ability of in vitro irradiated white blood cells of monkeys previously exposed to total body irradiation". *Mutat Res* 212: 159-166 (1989)

H

Hastie ND, Allshire RC: "Human telomeres: fusion and interstitial sites". *Trends Genet* 5: 326-331 (1989)

Henderson AS, Warburton D, Atwood KC: "Chromosomal distribution of rDNA in *Pan paniscus*, *Gorilla gorilla beringei*, and *Symphalangus syndactylus*: comparison to related primates". *Chromosoma* 16: 147-155 (1976)

Hennig W: "Y chromosome function and spermatogenesis in *Drosophila hydei*". *Advances in Genetics* 23: 179-234 (1985)

Holmquist G, Dancis BM: "A general model of karyotype evolution". *Genetica* 52/53: 151-163 (1980)

Holmquist GP: "The mechanism of C-banding: depurination and β -elimination". *Chromosoma* 72: 203-224 (1979)

Human Gene Mapping 11 (1991). *Cytogenet Cell Genet* 58: 28-31 (1991)

I

Ijdo JW, Baldini A, Ward DC, Reeders ST, Wells RA: "Origin of human chromosome 2: an ancestral telomere-telomere fusion". *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 9051-9055 (1991)

J

Jantsch M, Hamilton B, Mayr B, Schweizer D: "Meiotic chromosome behaviour reflects levels of sequence divergence in *Sus scrofa domestica* satellite DNA". *Chromosoma* 99: 330-335 (1990)

Jauch A, Wienberg J, Stanyon R, Arnold N, Tofanelli S, Ishida T, Cremer T: "Reconstruction of genomic rearrangements in great apes and gibbons by chromosome painting". *Proc Natl Acad Sci USA* 86:8615-8615 (1992)

John B, King M: "Heterochromatin variation in *Cryptobothrus chrysophorus*. *Synthetic hybrids*". *Chromosoma* 78: 165-186 (1980)

John B, King M: "Population cytogenetics of *Atractomorpha similis*. C-band variation". *Chromosoma* 88: 57-68 (1983)

John B: "The biology of heterochromatin". En *Heterochromatin: Molecular and structural aspects*. Cambridge University Press (1988)

Jones TC, Thorington RW, Hu MM, Adams E, Cooper RW: "Karyotypes of squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) from different geographic regions". *Am J Phys Anthropol* 38: 269-277 (1973)

Jorgensen AL, Laursen HB, Jones C, Bak AL: "Evolutionarily different aliphoid repeat DNA on homologous chromosomes in human and chimpanzee". *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3310-3314 (1992)

K

Kano Y, Little JB: "Site-specific chromosomal rearrangements induced in human diploid cells by X-irradiation". *Cytogenet Cell Genet* 41: 22-29 (1986)

King M: "Chromosomal rearrangements, speciation and the theoretical approach". *Heredity* 59: 1-6 (1987)

Koehler U, Arnold N, Wienberg J, Tofanelli S, Stanyon R: "Genomic reorganization and disrupted chromosomal synteny in the siamang (*Hylobates syndactylus*) revealed by fluorescence *in situ* hybridization". *Am J Phys Anthropol* 97: 37-47 (1995)

L

Lande R: "Effective deme sizes during long-term evolution estimated from rates of chromosomal rearrangement". *Evolution* 33: 234-251 (1979)

Lande R: "The expected fixation rate of chromosomal inversion". *Evolution* 38: 743-752 (1984)

Larson A, Prager EM, Wilson AC: "Chromosomal evolution, speciation and morphological change in vertebrates: the role of social behaviour". *Chromosomes Today*, 8, Bennet MD, Gropp A, Wolf U (eds), George Allen and Unwin, London: 215-228 (1984)

Lejeune J, Dutrillaux B, Rethore MO, Prieur M: "Comparaison de la structure fine des chromatides d'*Homo sapiens* et de *Pan troglodytes*". *Chromosoma* 43: 423-444 (1973)

Lejeune J: "Sur les mecanismes de la speciation". *CR Soc Biol* 199: 828-844 (1975)

Lichter P, Cremer T, Borden J, Manuelidis L, Ward DC: "Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by "in situ" suppression hybridization using recombinant DNA libraries". *Hum Genet* 80: 224-234 (1988)

Lima de Faria A, Isaksson M, Olsson E: "Action of restriction endonucleases on the DNA and chromosomes of *Muntiacus muntjak*". *Hereditas* 92: 267-273 (1980)

Lima de Faria A, Jaworska H: "Late DNA synthesis in heterochromatin". *Nature* 217: 138-142 (1968)

Ludeña P, Sentís C, De Cabo SF, Velázquez M, Fernández-Piqueras J: "Visualization of R-bands in human metaphase chromosomes by the restriction endonuclease *MseI*". *Cytogenet Cell Genet* 57: 82-86 (1991)

Luke S, Verma RS: "Human (*Homo sapiens*) and chimpanzee (*Pan troglodytes*) share similar ancestral centromeric alpha satellite DNA sequences but other fractions of heterochromatin differ considerably". *Am J Phys Anthropol* 96: 63-71 (1995)

M

Ma NSF, Jones TC, Miller AC, Morgan LM, Adams EA: "Chromosome polymorphisms and banding patterns in the owl monkey (*Aotus*)". *Lab Animal Sci* 25: 1022-1036 (1976)

Ma NSF, Jones TC: "Added heterochromatin segments in chromosomes of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*)". *Folia Primatol* 14: 282-292 (1975)

Ma NSF: "Chromosome evolution in the Owl monkey, *Aotus*". *Am J Phys Anthropol* 54: 293-303 (1981)

Marks J: "Hominoid cytogenetics and evolution". *Am J Phys Anthropol* 26: 131-159 (1983)

Martin RH, Rademaker A, Hildebrand K, Barnes M, Arthur K, Ringrose T, Brown IS, Douglas G: "A comparison of chromosomal aberrations induced by in vivo radiotherapy in human sperm and lymphocytes". *Mutat Res* 226: 21-30 (1989)

Martínez P, Bouza C, Viñas A, Sánchez L: "Differential digestion of the centromeric heterochromatic regions of the 5-Azacytidine-decondensed human chromosomes 1, 9, 15 and 16 by NdeII and sau3AI restriction endonucleases". *Genetica* 96: 235-238 (1995)

Matayoshi T, Howlin E, Nasazzi N, Nagle C, Gadow E, Seuanex H: "Chromosome studies of *Cebus apella paraguayanus*". *Am J Primatol* 10: 185-193 (1986)

Matayoshi T, Seuanex H, Nasazzi N, Nagle C, Armada JL, Freitas L, Alves G, Barroso CM, Howlin E: "Heterochromatic variation in *Cebus apella* (Cebidae, Primates) of different geographic regions". *Cytogenet Cell Genet* 44: 158-162 (1987)

Medeiros MA, Barros RMS, Pieczarka JC, Nagamachi CY, Ponsà M, Garcia M, García F, Egozcue J: "Radiation and speciation of spider monkeys, genus *Ateles*, from a cytogenetic viewpoint". *Am J Primatol* 42: 167-178 (1997)

Meyne J, Baker RJ, Hobart HH, Hsu TC, Rydez OA, Ward OG, Wiley JE, Wurster-Hill DH, Yates TL, Moyzis RK: "Distribution of non-telomeric sites of the the (TTAGGG) telomeric sequence in vertebrate chromosomes". *Chromosoma* 99: 3-10 (1990)

Meyne J, Ratliff RL, Moyzis RK: "Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)_n among vertebrates". *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 7049-7053 (1989)

Miller DA, Choi YC, Miller OJ: "Chromosome localization of highly repetitive human DNAs and amplified ribosomal DNA with restriction enzymes". *Science* 219: 395-397 (1983)

Miró R, Clemente IC, Fuster C, Egozcue J: "Fragile sites, chromosome evolution, and human neoplasia". *Hum Genet* 75: 345-349 (1987)

Miro R: "Aplicación de las técnicas de bandas cromosómicas al estudio de la distribución de la heterocromatina en Primates". Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona (1981)

Morescalchi MA, Schempp W, Consigliere S, Bigoni F, Wienberg J, Stanyon R: "Mapping chromosomal homology between humans and the black-handed spider monkey by fluorescence "in situ" hybridization". *Chromosome Research* 5: 527-536 (1997)

Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, Deaven LL, Jones MD, Meyne J, Ratliff RL, Wu JR: "A highly conserved repetitive DNA sequence (TTAGGG)_n present at the telomeres of human chromosomes". *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 6622-6626 (1988)

Mudry M, Fundia A, Hick A, Gorostiaga MA: "Labilidad cromosómica: una posible explicación en el origen de los reordenamientos cromosómicos en Cébidos". *Bol Primatol Lat* 5(1): 7-15 (1995)

Mudry M, Labal de Vinuesa ML, Brioux de Salum S: "Quantitative estimation of heteromorphism in C-bands of *Cebus apella*". *J Hum Evol* 14: 693-698 (1985)

Mudry M, Ponsà M, Borrell A, Egozcue J, Garcia M: "Prometaphase chromosomes of the howler monkey *Alouatta caraya*: G, C, NOR, and restriction enzyme (Res) banding". *Am J Primatol* 33: 121-132 (1994)

Mudry M, Slavutsky IR: "Banding patterns of the chromosomes of *Cebus apella*: comparative studies between specimens from Paraguay and Argentina". *Primates* 28: 111-117 (1987)

Muleris M, Paravatou-Petsota M, Dutrillaux B: "Diagrammatic representation for chromosomal mutagenesis studies. II. Radiation-induced rearrangements in *Macaca fascicularis*". *Mutat Res* 126: 93-103 (1984)

Müller S, O'Brien PCM, Ferguson-Smith MA, Wienberg J: "Reciprocal chromosome painting between human and prosimians (*Eulemur macaco macaco* and *E. fulvus mayottensis*)". *Cytogenet Cell Genet* 78: 260-271 (1997)

Muller S, Stanyon R, Finelli P, Archidiacono N, Wienberg J: "Molecular cytogenetic dissection of human chromosome 3 and 21 evolution". *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 1: 206-211 (2000)

Nagl W, Schmitt HP: "Transcription of repetitive DNA in condensed plant chromatin". *Mol Biol Reports* 10: 143-146 (1985)

Napier JR, Napier PH: "The natural history of the primates". British Museum (Natural History). Cambridge University Press (1985)

Ohtaki K: "G-banding analysis of radiation-induced chromosome damage in lymphocytes of Hiroshima A-bomb survivors". *Jpn J Hum Genet* 37: 245-262 (1992)

P

Painter TS: "The sex chromosomes of the monkey". *Science* 56: 286-287 (1922).

Paravatou-Petsota M, Muleris M, Prieur M, Dutrillaux B: "Diagrammatic representation for chromosomal mutagenesis studies. III. Radiation-induced rearrangements in *Pan troglodytes* (chimpanzee)". *Mutat Res* 149: 57-66 (1985)

Pathak S, Arrighi FE: "Loss of DNA following C-banding procedures". *Cytogenet Cell Genet* 12: 414-422 (1973)

Peretti D, Mezzanotte R, Sumner AT: "Unfixed and fixed human chromosomes show different staining patterns after restriction endonuclease digestion". *Hereditas* 112: 187-192 (1990)

Phillips JW, Morgan WF: "DNA double-strand breaks in mutagenesis" *Environ Mol Mutag* 22: 214-217 (1993)

Pieczarka JC, Nagamachi CY, Barros RMS, Mattevi MS: "Analysis of constitutive heterochromatin by fluorochromes and "in situ" digestion with restriction enzymes in species of the group *Callithrix argentata* (Callithrichidae, Primates)". *Cytogenet Cell Genet* 72: 325-330 (1996)

Pieczarka JC, Nagamachi CY, Barros RMS: "The karyotype of *Ateles paniscus paniscus* (Cebidae, Primates): 2n=32". *Revista Brasileira de Genética* 12: 543-551 (1989)

Pieczarka JC, Nagamachi CY, Muniz JAPC, Barros RMS, Mattevi MS: "Analysis of constitutive heterochromatin of *Aotus* (Cebidae, Primates) by restriction enzyme and fluorochrome bands". *Chromosome Res* 6: 77-83 (1998)

Pieczarka JC, Nagamachi CY, Pissinatti A, Barros RMS, Mattevi MS: "Characterization of constitutive heterochromatin of *Callithrix geoffroyi*

(Callithrichidae, Primates) by restriction enzymes and fluorochrome bands". *Cytobios* 101: 161-172 (2000)

Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, Gray J: "Fluorescence "in situ" hybridization with human chromosome-specific libraries detection of trisomy-21 and translocations of chromosome 4". *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 9138-9142 (1988)

Ponsà M, Caballín MR: "Els cromosomes i l'evolució dels antropoids". *Museu de la Ciència*: 51-58 (1981)

Ponsà M, Estop A, Egozcue J, García M, Miró R: "Comparative chromosome banding studies in the family Cercopithecidae". *Hum Evol* 6: 525-533 (1986)

Ponsà M, Estop AM, Miró R, Rubio A, Egozcue J: "Banding patterns of the chromosomes of *Miopithecus talapoin* compared with *Macaca mulatta* and *Cercopithecus aethiops*". *Cytogenet Cell Genet* 28: 41-46 (1980)

Ponsà M, Garcia M, Borrell A, García F, Egozcue J, Gorostiaga MA, Delprat A, Mudry M: "Heterochromatin and cytogenetic polymorphisms in *Cebus apella* (Cebidae, Platyrrhini)". *Am J Primatol* 37: 325-331 (1995)

Ponsà M, Miro R, Estop A, Egozcue J: "Banding patterns of the chromosomes of *Erythrocebus patas* compared to other primate species". *Genetica* 56: 39-46 (1981)

Ponsà M: "Evolució cromosòmica en la família Cercopithecidae". Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. (1980)

R

Reumer JWF, de Boer LEM: "Standardization of *Aotus* chromosome nomenclature with description of the 2n=49-50 karyotype and that of a new hybrid". *J Hum Evol* 9: 461-482 (1980)

Richard F, Lombard M, Dutrillauc B: "ZOO-FISH suggest a complete homology between human and capuchin monkey (platyrrhini) euchromatin". *Genomics* 36: 417-423 (1996)

Ried T, Arnold N, Ward DC, Wienberg J: "Comparative high resolution mapping of human and primate chromosomes by fluorescence "in situ" hybridization". *Genomics* 18: 381-386 (1993)

Riethman HC, Moyzis RK, Meyne J, Burke DT, Olsen MV: "Cloning human telomeric DNA fragments in *Saccharomyces cerevisiae* using a yeast artificial-chromosome vector". *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6240-6244 (1989)

Rumpler Y, Couturier J, Warter S, Dutrillaux B: "Chromosomal evolution in Malagasy lemurs. VII. Phylogenetic relationship between *Propithecus*, *Avahi* (Indridae), *Microcebus* (Cheirogaleidae), and *Lemur* (Lemuridae)". *Cytogenet Cell Genet* 36: 542-546 (1983)

S

Sacchi N, Magnani I, Fuhrman-Conti AM, Monard SP, Darfler M: "A stable marker chromosome with a cryptic centromere: evidence for centromeric sequences associated with an inverted duplication". *Cytogenet Cell Genet* 73: 123-129 (1996)

Savage JRK: "Update on target theory as applied to chromosomal aberrations". *Environ Mol Mutagen* 22: 198-207 (1993)

Scherthan H, Cremer T, Arnason V, Weier HV, Lima de Faria A, Fröncke L: "Comparative chromosome painting discloses homologous segments in distantly related mammals". *Nature Genet* 6: 342-347 (1994)

Schmid M, Feichtinger W, Nanda I: "An extraordinarily low diploid chromosome number in the reptil *Gonatodes taniae* (Squamata, Gekkonidae)". *J Hered* 85: 255-260 (1994)

Schmid M, Haaf T, Ott G, Scheres JMJC, Wensing JAB: "Heterochromatin in the chromosomes of the gorilla: characterization with distamycin A/DAPI, D287/170, chromomycin A3, quinacrine, and 5-azacytidine". *Cytogenet Cell Genet* 41: 71-82 (1986)

Schmid M, Haaf T: "Distamycin/DAPI bands and the effects of 5-azacytidine on the chromosomes of the chimpanzee, *Pan troglodytes*". *Cytogenet Cell Genet* 38: 192-199 (1984)

Schmid M, Ott G, Haaf T, Scheres JMJC: "Evolutionary conservation of fragile sites induced by 5-azacytidine and 5-azadeoxycytidine in man, gorilla and chimpanzee". *Hum Genet* 71: 342-350 (1985)

Schweizer D, Ambros P, Andrlé M, Rett A, Fiedler W: "Demonstration of specific heterochromatic segments in the orangutan (*Pongo pygmaeus*) by a distamycin/DAPI double staining technique". *Cytogenet Cell Genet* 24: 7-14 (1979)

Schweizer D, Ambros P, Andrlé M: "Modification of DAPI banding on human chromosomes by prestaining with a DNA-binding oligopeptide antibiotic, distamycin A". *Exp Cell Res* 111: 327-332 (1978)

Schweizer D, Loidl J: "A model for heterochromatin dispersion and the evolution of C-band patterns". *Chromosomes Today* 9: 61-74 (1987)

Schweizer D: "Counterstain-enhanced chromosome banding". *Hum Genet* 57: 1-14 (1981)

Schweizer D: "Simultaneous fluorescent staining of R bands and specific heterochromatic regions (DA-DAPI bands) in human chromosomes". *Cytogenet Cell Genet* 27: 190-193 (1980)

Seabright M: "The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements of man". *Chromosoma* 36: 204-210 (1971)

Seuànez HN, Armada JL, Barroso C, Rezende C, da Silva VF: "The meiotic chromosomes of *Cebus apella* (Cebidae, Platyrrhini)". *Cytogenet Cell Genet* 36: 517-524 (1983)

Seuanez HN, Armada JL, Freitas L, Rocha E, Silva R, Pissinatti A, Coimbra-Filho A: "Intraspecific variation in *Cebus apella*: the chromosomes of the yellow breasted capuchin *Cebus apella xantosternos* Wied 1820". *Am J Primatol* 10: 237-247 (1986)

Sherlock JK, Griffin DK, Delhanty JDA, Parrington JM: "Homologies between human and marmoset (*Callithrix jacchus*) chromosomes revealed by comparative chromosome painting". *Genomics* 33: 214-219 (1996)

Sineo L, Stanyon R, Chiarelli B: "Chromosomes of the *Cercopithecus aethiops* species group: *C. aethiops* (Linnaeus, 1758), *C. cynosurus* (Scopoli, 1786), *C. pygerythrus* (Cuvier, 1821) and *C. sabaesus* (Linnaeus, 1766)". *Int J Primatol* 7: 569-582 (1986)

Sineo L: "The banded karyotype of *Cercopithecus mitis maesi* compared with the karyotypes of *C. albogularis samango* and *C. nictitans stampflii*". *Int J Primatol* vol 11, 6: 541-552 (1990)

Slijepcevic P, Xiao Y, Dominguez I, Natarajan AT: "Spontaneous and radiation-induced chromosomal breakages at interstitial telomeric sites". *Chromosoma* 104: 596-604 (1996)

Smeets DFCM, van de Klundert FAJM: "Common fragile sites in man and three closely related primate species". *Cytogenet Cell Genet* 53: 8-14 (1990)

Sperling K, Kalscheuer V, Neitzel H: "Transcriptional activity of constitutive heterochromatin in the mammal *Microtus agrestis* (Rodentia, Cricetidae)". *Exp Cell Res* 173: 463-472 (1987)

Stanyon R, Chiarelli B: "Mode and tempo in primate chromosome evolution: implications for hylobatid phylogeny". *J Hum Evol* 12: 305-315 (1983)

Stanyon R, Sineo L, Chiarelli B, Camperio-Ciani A, Haimoff EH, Mootnick AR, Sutarman DR: "Banded karyotypes of the 44-chromosome gibbons". *Folia Primatol* 48: 56-64 (1987)

Stanyon R, Wienberg J, Romagno D, Bigoni F, Jauch A, Cremer T: "Molecular and classical cytogenetic analyses demonstrate an apomorphic reciprocal chromosomal translocation in *Gorilla gorilla*". *Am J Phys Anthropol* 88: 245-250 (1992)

Stanyon R: "Genome evolution in primates". Conferencia plenaria. en el III Congreso de la Asociación Primatológica Española. 20-22 de Septiembre de 1999. Universitat Autònoma de Barcelona.

Stuppia L, Romagno D, Palka G, Guanciali P, Parruti G, Calabrese G, Bianchi U: "*AluI* and *HaeIII* restriction enzyme banding patterns of *Macaca fuscata* and *Cercopithecus aethiops sabaesus* chromosomes". *Cytogenet Cell Genet* 56: 59-60 (1991)

Sumner AT: "A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin". *Exp Cell Res* 75: 304-306 (1972)

Sumner AT: Chromosome banding. Academic Division of Unwin Hyman Ltd, London. (1990)

Sutherland GR, Richards RI: "Fragile-sites-cytogenetic similarity with molecular diversity". *Am J Hum Genet* 64: 354-359 (1999)

Swofford D: "Phylogenetic analysis using parsimony, version 3.1.1". Illinois Natural History Survey, Champaign (1993)

T

Tagarro I, González-Aguilera JJ, Fernández-Peralta AM: "Induction of R-bands on human chromosomes by *TfiI* as the consequence of local differences in target richness". *Cytogenet Cell Genet* 60: 154-156 (1992)

Tanaka K, Kamada N, Ohkita T, Kuramoto A: "Non-random distribution of chromosome breaks in lymphocytes of atomic bomb survivors". *J Radiat Res* 24: 291-304 (1983)

Tihy F, Lemieux N, Lombard M, Dutrillaux B: "Comparative RB1 gene mapping in *Homo sapiens*, *Pithecia pithecia*, *Macaca sylvana*, and *Cercopithecus aethiops tantalus*". *Cytogenet Cell Genet* 72: 9-11 (1996)

Torres de Caballero OM, Ramirez C, Yunis J: "Genus *Cebus* Q and G band karyotypes and natural hybrids". *Folia Primatol* 26: 310-321 (1976)

Torres OM, Enciso S, Ruiz F, Silva E, Yunis I: "Chromosome diversity of the genus *Aotus* from Colombia". *Am J Primatol* 44: 255-275 (1998)

Turleau C, Grouchy J, Klein M: "Phylogénie chromosomique de l'homme et des primates hominiens (*Pan troglodytes*, *Gorilla gorilla* et *Pongo pygmaeus*). Essai de reconstitution du caryotype de l'ancêtre commun". *Ann Genet* 15: 225-240 (1972)

V

Van Tuinen P, Ledbetter DH: "Cytogenetic comparison and phylogeny of three species of Hylobatidae". *Am J Phys Anthropol* 62: 453-466 (1983)

Varley JM, Macgregor HC, Nardi I, Andrews C, Erba HP: "Cytological evidence of transcription of highly repeated DNA sequences during the lampbrush stage in *Triturus cristatus carnifex*". *Chromosoma* 80: 289-307 (1980)

Viegas-Pequignot E, Koiffmann CP, Dutrillaux B: "Chromosomal phylogeny of *Lagothrix*, *Brachyteles* and *Cacajao*". *Cytogenet Cell Genet* 39: 99-104 (1985)

W

Waye JS, Huntington FW: "Concerted evolution of alpha satellite DNA: evidence for species specificity and a general lack of sequence conservation among alloid sequences of higher primates". *Chromosoma* 98: 273-279 (1989)

Whiley JE, Meyne M, Little ML, Stout JC: "Interstitial hybridization sites of the (TTAGGG)_n telomeric sequences on the chromosomes of some north american hybrid frogs". *Cytogenet Cell Genet* 61: 55-57 (1992)

White MJD: "Animal cytology and evolution". Cambridge University Press (1973)

Wienberg J, Jauch A, Stanyon R, Cremer T: "Molecular cytogenetics of primates by chromosomal *in situ* suppression hybridization". *Genomics* 8: 347-350 (1990)

Wienberg J, Stanyon R, Jauch A, Cremer T: "Homologies in human and *Macaca fuscata* chromosomes revealed by *in situ* suppression hybridization with human chromosome specific DNA libraries". *Chromosoma* 101: 265-270 (1992)

Wienberg J, Stanyon R: "Comparative chromosome painting of primate genomes". *ILAR Journal*, vol 39, 2-3: 77-91 (1998)

Wienberg J, Stanyon R: "Comparative painting of mammalian chromosomes". *Current Opinion in Genetics Development* 7, 6: 784-791 (1997)

Wienberg J, Stanyon R: "DA/DAPI fluorescent bands in the chromosomes of *Pan paniscus*". *Am J Primatol* 14: 91-96 (1988)

Wienberg J, Stanyon R: "Fluorescent heterochromatic staining in primate chromosomes". *Hum Evol* vol. 2, 5: 445-457 (1987)

Wilson AC, Busch GL, Case SM, King MC: "Social structuring of mammalian population and rate of chromosomal evolution". *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 5061-5065 (1975)

Wright S: "On the probability of fixation of reciprocal translocations". *Am Nat* 75: 513-522 (1941)

y

Yunis JJ, Soreng AL: "Constitutive fragile sites and cancer". *Science* 226: 1199-1204 (1984)

Yunish J, Torres de Caballero OM, Ramirez C, Ramirez E: "Chromosomal variations in the primate *Alouatta seniculus seniculus*". *Folia Primatol* 25: 215-224 (1976)

Yunish JJ, Prakash O: "The origin of man: a chromosomal pictorial legacy". *Science* 215, 19: 1525-1530 (1982)