

## APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

### Žmogaus Y chromosoma: struktūra ir biologinis vaidmuo

Kristina Lasienė, Aleksandras Vitkus, Lina Jurkėnienė<sup>1</sup>, Algimantas Sinkus<sup>1</sup>

Kauno medicinos universiteto Histologijos ir embriologijos katedra, <sup>1</sup>Biologijos katedra

**Raktažodžiai:** žmogus, Y chromosoma, SRY genas, kariotipas.

**Santrauka.** Y chromosoma yra tik vyriškosios lyties individų ląstelėse. Skirtingi žmonių fenotipai susiję su Y chromosomos nerekombinantine sritimi. Ši chromosoma reikšminga determinuojant žmogaus lytį ir vystantis vyriškosioms lytinėms ląstelėms (spermatogenezėi). Embrionams, turintiems Y chromosomą, vystosi sėklidės, o embrionams, neturintiems šios chromosomos, vystosi kiaušidės. Vyriškąjį fenotipą lemia SRY genas. Jo persikėlimas į X chromosomą lemia lyties reversiją.

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti žmogaus Y chromosomos struktūrą ir biologines funkcijas.

#### Žmogaus kariotipas ir genetinė lytis

Žmogaus ląstelių diploidinių chromosomų rinkinį sudaro du susilieję haploidiniai rinkiniai, vienas paveldėtas iš motinos, antrasis – iš tėvo. Kiekviena šio rinkinio chromosoma turi savo homologą (porinę chromosomą). Žmogaus diploidinių chromosomų rinkinį sudaro 44 autosomos ir dvi lytinės chromosomos (kariotipas 46,XX arba 46,XY).

Vaisiaus genetinė lytis apsprendžiama apvaisinimo metu. Vyriškoji lytinė ląstelė, turinti lytinę X arba Y chromosomą, susilieja su moteriškąja, turinčia tik lytinę X chromosomą. Susidaro chromosomų rinkinys su XX chromosomomis (vystosi moteriškosios lyties individas) arba su XY (vystosi vyriškosios lyties individas). Spermatogenezės ir ovogenezės metu homologinės chromosomos apsieičia segmentais ir juose esančiais genais – įvyksta chromosomų persikryžiavimas ir susikeitimas dalimis, kuris sąlygoja atsiradimą naujų požymių derinių, didinančių populiacijų genetinę įvairovę, jų galimybes išlikti, prisitaikyti, vystytis. Vystantis embrionui, priklausomai nuo genetinės lyties, formuojasi lytinės liaukos (kiaušidės arba sėklidės), išskiriami atitinkami lytiniai hormonai (1, 2).

Ternerio sindromą (kariotipas 45,X) sukelia X arba Y chromosomos trūkumas (X chromosomos monosomija). Jis pasitaiko maždaug 1 iš 2 tūkst. naujagimių mergaičių. Šio sindromo požymiai yra moteriškosios lyties individo ūgio atsilikimas, nevaisingumas (neišsivysčiusios kiaušidės, silpnai išsivysčiusi gimda), skeleto deformacijos, įvairių organų sklaidos sutrikimai. Sindromo klinikiniai požymiai gali būti paaiškinami

genų, kurie yra ir X, ir Y chromosomoje, trūkumu (3). Kol kas tiksliai nenustatyti genai, kurie dalyvauja formuojantis Ternerio sindromui, manoma, kad tai įvairios X ir Y chromosomų sritys: SHOX/PHOG (4), ZFX/ZFY (5), GCY ir TCY (6).

Vyrams papildoma Y chromosoma sukelia Džekobs sindromą (kariotipas 47,XYY). Pasitaiko maždaug 1 iš 1 tūkst. naujagimių berniukų. Jiems būdingas aukštas ūgis (vadinamieji „supervyrai“), padidėjęs aktyvumas ir impulsyvumas. Palikuonių tokie vyrai sulaukia rečiau dėl galimo hipogonadizmo ir oligozoospermijos. Nors to tipo vyrų spermatozoidai turi papildomą lytinę chromosomą, tačiau jų žmonos gimdo vaikus, turinčius normalų kariotipą (7, 8).

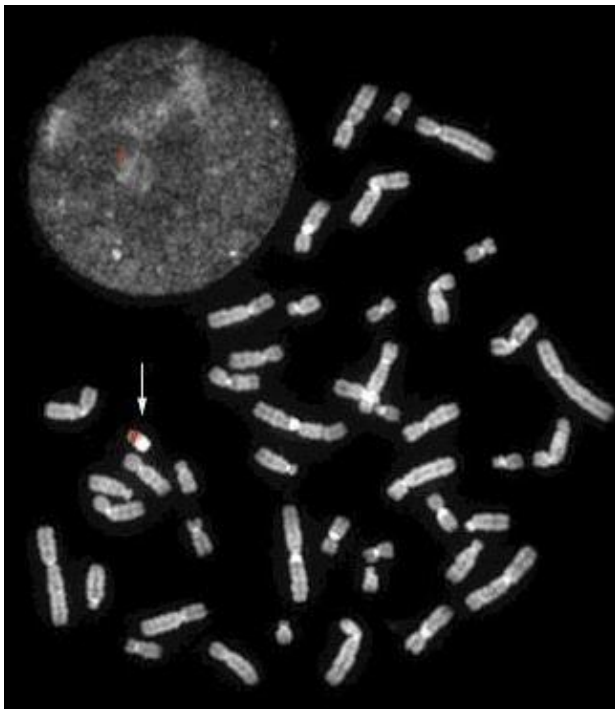
Taigi žmonių, kaip beveik visų žinduolių, lytį apsprendžia būtent Y chromosoma. Ją turintys (46,XY; 47,XXY; 47,XYY; 48,XXYY) individai yra vyriškosios lyties. Jos neturintieji (45,X; 46,XX; 47,XXX; 48,XXXX) yra moteriškosios lyties.

#### Y chromosomos struktūra

Y chromosoma yra viena mažiausių chromosomų žmogaus genome (apie 60 Mb) ir sudaro apie 1–1,5 proc. visų chromosomų ilgio (1 pav.).

Kadangi ši chromosoma nesirekombinuoja, jos sandara tiriama ir fiziniiais, o ne vien genetiniiais metodais. Nustatyta, kad Y chromosomą sudaro dvi skirtingos sritys: pseudoautosominė (skirstoma į dvi dalis: PAR1 ir PAR2) ir nerekombinantinė (NRY) (2 pav.).

PAR1 ir PAR2 sritys sudaro tik 5 proc. Y chromosomos ilgio. Likusius 95 proc. sudaro minėta NRY



1 pav. Žmogaus metafazinės chromosomos

Y chromosoma parodyta rodykle.  
Dažyta kvinakrinu-ipritu  $\times 1350$  (38)

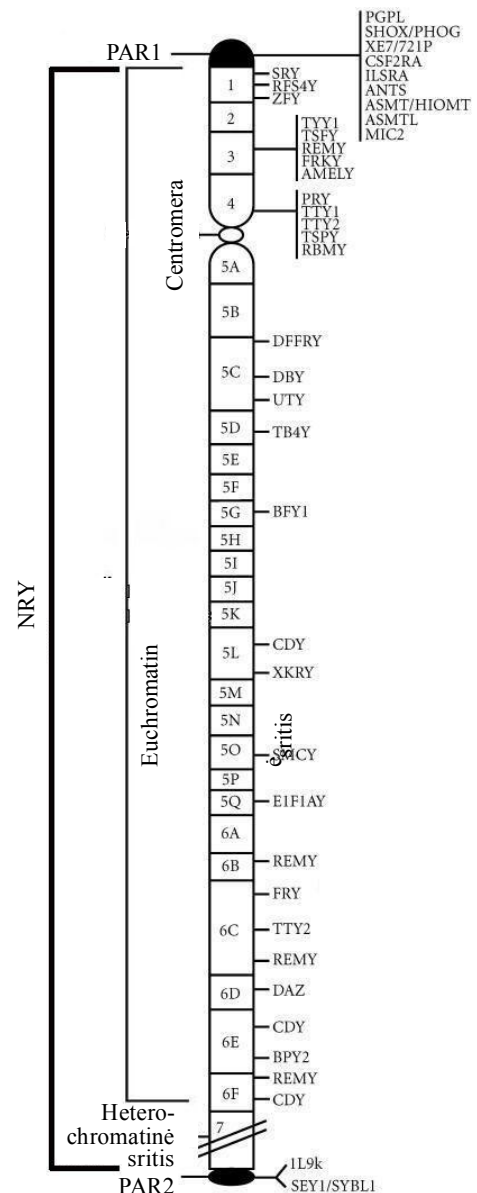
sritis, kurioje skiriamos euchromatinė ir heterochromatinė dalys.

PAR1 yra trumpojo peties (Yp) galinėje dalyje, PAR2 – ilgojo peties (Yq) gale. PAR1 ir PAR2 yra atitinkamai 2600 ir 320 kb DNR. Mejozės metu pseudoautosominė sritis (ypač PAR1) konjuguoja su X chromosoma, apsiukeičia genetinė informacija su X chromosomoje esančia homologine sritimi. Todėl genai, lokalizavęsi PAR srityje, paveldimi taip pat kaip autosominiai genai.

Euchromatinė sritis apima visą trumpąjį petį nuo PAR1 iki centromeros ir ilgojo peties paracentromerinę sritį. Šioje srityje yra trejopos DNR sekos: genai, persikėlę iš X chromosomos ar netgi iš autosomų (nekonjuguojantys mejozės metu), X chromosomos degeneravusios sekos (nebefunkcionuojantys pseudo-genai) ir amplifikonai (daug kartų pasidauginusios besikartojančios genų sekos) (9, 10).

Heterochromatinė sritis yra galinėje Yq dalyje. Manoma, kad ši sritis genetiškai neaktyvi; jos ilgis įvairiose vyrų bei to paties individo ląstelių populiacijose skiriasi. Heterochromatinėje srityje, skirtingai nuo euchromatinės, yra žymiai mažiau pasikartojančių sekų bei specifinių genų, atliekančių svarbias biologines funkcijas (10).

Heterochromatinas ryškiai švyti nudažius kvinakrinu, ir ši savybė panaudojama Y chromosomai nustatyti



2 pav. Žmogaus Y chromosomos struktūros schema (9)

interfaziniame branduolyje (fluorescuojantys F kūneliai).

Pasikartojančios heterochromatino salelės randamos ir ilgajame petyje (Yq) ties centromera (kitose chromosomose to nepasitaiko). Manoma, kad kažkada ties centromera buvo vienas didelis heterochromatino blokas, kuris evoliucijos metu suskilo į dvi dalis. Viena dalis atskilo ir apsisuko  $180^\circ$  kampui. Šis heterochromatinas netgi gali pasižymėti centromeriniu aktyvumu. Žinoma šeima, turinti normaliai funkcionuojančią Y chromosomą be struktūros pakitimų, bet jos centromera yra neaktyvi, ją pavaduoja heterochromatinės srities „neocentromera“ (11). Tiek „neocentromeros“, tiek neaktyvios („tylinčios“) centromeros yra dažnas reiškinys: įvairių rūšių žinduolių chromosomų skaičius

svyruoja nuo 6 (Indijos muntjakas – *Muntiacus muntjak vaginalis*) iki 84 (juodasis raganosis – *Diceros bicornis*). Evoliucijos metu genų grupės pereina iš vienos biologinės rūšies į kitą kaip dideli chromosomų blokai, ir tie patys segmentai vienos rūšies individų ląstelėse gali būti centromeriškai aktyvūs, o kitos rūšies – ne (12).

### Y chromosomoje esantys genai

„Funkcinė dykvietė“, „nerekombinantinė dykuma“, „mažai genų turinti chromosoma“ – tai tik keletas iš daugelio pavadinimų, kurie vartojami Y chromosomai apibūdinti. Lyginant su kitomis chromosomomis, Y chromosomoje genų nedaug (apie 50). Pavyzdžiui, panašaus dydžio 22-ojoje žmogaus chromosomoje yra apie 600 genų (9).

Y chromosoma yra vienos iš senovinių autosomų liekana. Žinduolių lytinės Y ir X chromosomos išsivystė iš protėvių autosomų maždaug prieš 300 mln. metų. Evoliucijos metu dauguma senųjų genų buvo išsaugoti lytinėje X chromosomoje, o Y chromosoma prarado daugelį genų ir kaupė mutavusius genus. Todėl moteriškosios lyties individų ląstelėse, esančiose lytinėse X chromosomose, kaip ir autosomose, yra po dvi daugelio genų kopijas (viena lytinė X chromosoma moteriškosios lyties individų ląstelėse yra neaktyvi), o vyriškosios – tik po vieną kopiją. Autosomos, praradusios genus, gali juos susigrąžinti chromosomų persikryžavimo ir susikeitimo dalimis metu. Y chromosoma nesirekombinuoja, todėl genus prarado negrįžtamai (13–16).

Parinkus įvairius (dažnai ir retai mutuojančių genų) DNR žymenis, galima tirti žmogaus ir gyvūnų evoliuciją, žmonių priešistorines ir nesenas migracijas. Naudojant Y chromosomos genų žymenis, įrodyta, jog Azijos žemyne prieš 25–30 tūkst. metų vyko gyventojų migracija iš Kinijos pietų į šiaurę (15), o čigonai Europą pasiekė iš Indijos prieš 1500 metų (16).

Y chromosomos DNR variantų paplitimas Centrinėje Azijoje rodo, jog maždaug prieš 800 metų vienas protėvis turėjo daug sūnų (net 8 proc. vyrų yra paveldėję jo Y chromosomą). Y chromosoma paveldima tik iš tėvo, ir jos variantų populiaciniai tyrimai dažnai vadinami „protėvio Adomo paieška“ (17). Ir priešingai, tiriant mitochondrinę DNR, nustatoma, jog daugelis žmonių turėjo vieną „promotę Ievą“, nes mitochondrijos paveldimos tik iš motinos. Tiriant pasaulinę žydų diasporą, kurią sudaro 8 mln. individų, nustatyta, jog pusė jų mitochondrinę DNR paveldėjo iš keturių moterų, gyvenusių prieš 1000 metų (18).

Derinant šiuos du tyrimo metodus, įrodyta, kad nuo Islandijos (19) iki Naujosios Gvinėjos (20) mitochondrinė DNR yra įvairesnė negu Y chromosomos DNR.

Tai patvirtina buvusią poliginiją, kai vienas vyras su-laukdavo palikuonių su daugeliu moterų.

Taigi pirmoje lentelėje aprašyti Y chromosomoje nustatyti genai, jų išsidėstymas bei sukeliamos patologijos. Visi NRY genai skirstomi į dvi kategorijas. Pirmajai kategorijai priklauso genai, turintys atitinkamus homologus X chromosomoje; jų yra tik viena kopija NRY srityje ir jie reguliuoja įvairių organų funkcijas. Antrajai kategorijai priklauso genai, reguliuojantys sėklidžių vystymąsi; jų yra daug kopijų NRY srityje (tik SRY genas kopijos neturi) (21).

### SRY genas ir lyties determinacija

Pasitaiko atvejų, kai žmogus, turintis 46,XY kariotipą, yra moteriškosios lyties, o turintis 46,XX – vyriškosios lyties – tai lyties reversija. XX chromosomų rinkinį turinčių pelių patinų genotipe buvo rasta maža Y chromosomos dalis. Tai reiškė, kad pagrindinis genas, nulemiantis vyriškosios lyties individo vystymąsi, yra Y chromosomoje. Šie citogenetiniai duomenys leido suformuluoti hipotezę, kad Y chromosomoje esanti genetinė medžiaga formuoja sėklides determinuojantį faktorių (angl. *testis-determining factor*, *TDF*) (22, 23).

1990 m. A. H. Sinclair su kolegomis Y chromosomoje surado geną, lemiantį sėklidžių vystymąsi, ir pavadino jį SRY (angl. *sex-determining region on Y chromosome*). Šis genas yra trumpajame Y chromosomos petyje netoli pseudoautosominės srities. Jis koduoja baltymą, sudarytą iš 204 aminorūgščių. Šis baltymas indukuoja ištisą genų kaskadą bent trijose autosomose. SRY genas yra svarbiausias, jis skatina sėklidžių vystymąsi ir embriono lytinių liaukų diferenciaciją į sėklides. Manoma, kad tai yra pagrindinis genas, reguliuojantis sėklidžių vystymosi etapus; kiti Y chromosomos genai (WT-1, SF-1, SOX-9) sąveikauja su SRY koduojamu baltymu (24, 25). Tačiau, nepaisant 15 metų intensyvių tyrinėjimų, tebėra neaiškus nei SRY veikimo mechanizmas, nei jo biologiniai taikiniai.

Spermatogenezės mejozėje vykstančio chromosomų persikryžavimo ir susikeitimo dalimis metu SRY genas gali persikelti į X chromosomą. Spermatozoidui su X chromosomoje esančiu SRY genu apvaisinus ovocitą, vystosi individas, turintis 46,XX chromosomų rinkinį, tačiau su vyriškaisiais arba su vyriškaisiais ir moteriškaisiais lytiniais organais (hermafroditai). SRY genas nustatomas 80 proc. XX turinčių vyrų ir šiek tiek mažiau XX turinčių hermafroditų. Šio geno tyrimai atskleidė hermafroditų vystymosi priežastį. Spermatozoidui su Y chromosoma, kurioje nėra SRY geno, apvaisinus ovocitą, vystosi moteriškosios lyties vaisius, turintis 46,XY chromosomų rinkinį (25–28).

Lentelė. Žmogaus Y chromosomoje esantys genai (9)

Geno simbolis	Vieta	Geno pavadinimas anglų kalba	Susijusi patologija ar funkcija	Homologai X chromosomoje	Autoriai (pagal (9))
CSFR2Rα	PAR1	<i>GM-CSF receptor α subunit</i>	nežinoma	+	Disteche ir kt., 1992
SHOX	“	<i>Short stature homeobox-containing</i>	žemas ūgis, Lerf-Weill sindromas	+	Rao ir kt., 1997
IL3RA	“	<i>Interleukin-3 receptor α subunit</i>	nežinoma	+	Ellison ir kt., 1996
ANT3	“	<i>Adenine nucleotide translocase</i>	nežinoma	+	Shiebel ir kt., 1993
ASMTL	“	<i>Acetylserotonine methyltransferase-like</i>	nežinoma	+	Ried ir kt., 1998
ASMT	“	<i>Acetylserotonine methyltransferase</i>	nežinoma	+	Rappold, 1993
XE7	“	<i>X-escapee</i>	nežinoma	+	Ellison ir kt., 1996
PGPL	“	<i>Pseudoautosomal GTP-binding protein-like</i>	nežinoma	+	Gianfrancesco ir kt., 1998
MIC2	“		nežinoma	+	Goodfellow ir kt., 1988
SRY*	Yp: 1A1A	<i>Sex Reversal Y</i>	Lyties pasikeitimas	–	Sinclair ir kt., 1990
RPS4Y	Yp: 1A1B	<i>Ribosomal protein S4, Y</i>	Ternerio sindromas?	+	Fisher ir kt., 1990
ZFY	Yp: 1A2	<i>Zinc-finger Y</i>	Ternerio sindromas?	+	Page ir kt., 1987
PRKY	Yp: 3C-4A	<i>protein kinase, Y</i>	nežinoma	+	Schiebel ir kt., 1997
TTY1*	Yp: 4A	<i>testis transcript, Y1</i>	nežinoma	–	Reijo ir kt., 1995
TSPY*	Yp: 3C + 5	<i>testis-specific protein, Y</i>	gonadoblastoma?	–	Arnemann ir kt., 1987
AMELY	Yp: 4A	<i>Amelogenin, Y</i>	nežinoma	+	Nakahori ir kt., 1991
PRY*	Y: 4A, 6E	<i>putative tyrosine phosphatase protein-related Y</i>	nevaisingumas?	+	Reijo ir kt., 1995
TTY2*	Y: 4A, 6C	<i>testis transcript, Y2</i>	nežinoma	–	Reijo ir kt., 1995
USP9Y	Yq: 5C	<i>ubiquitin-specific protease</i>	azoospermija?	+	Lahn ir Page, 1997
DBY	Yq: 5C	<i>DEAD box, Y</i>	nevaisingumas?	+	Lahn ir Page, 1997
UTY	Yq: 5C	<i>Ubiquitous TRY motif, Y</i>	nevaisingumas	+	Lahn ir Page, 1997
TB4Y	Yq: 5D	<i>Thymosin ?4, Y isoform</i>	nevaisingumas	+	Lahn ir Page, 1997
BPY1*	Yq: 5G	<i>basic protein, Y1</i>	Ternerio sindromas?	+	Reijo ir kt., 1995
CDY	Yq: 5L, 6F	<i>chromodomain, Y</i>	nevaisingumas?	–	Lahn ir Page, 1997
XKRY*	Yq: 5L	<i>XK-related, Y</i>	nevaisingumas?	–	Reijo ir kt., 1995
RBM*	Yp + q	<i>RNA-binding motif, Y</i>	nevaisingumas?	–	Ma ir kt., 1993
SMCY	Yq: 5P	<i>Selected Mouse cDNA, Y</i>	nežinoma	+	Agulnik ir kt., 1994
EIF1AY	Yq: 5Q	<i>Translation initiation factor 1A, Y</i>	nevaisingumas	+	Lahn ir Page, 1997
DAZ*	Yq: 6F	<i>Deleted in azoospermia</i>	nevaisingumas?	–	Reijo ir kt., 1995
VCY2	Yq: 6A	<i>variably charged protein, Y2</i>	nevaisingumas	–	Reijo ir kt., 1995
IL9R	PAR2	<i>Interleukin 9 receptor</i>	nežinoma	+	Vermeesh ir kt., 1997
SYBL1	“	<i>Synaptobrevin-like 1</i>	nežinoma	+	Kermouni ir kt., 1995
HSPRY3	“	<i>Human-sprouty 3</i>	nežinoma	+	Ciccododocola ir kt., 2000
CXYorf1	“	<i>CXYorf1</i>	nežinoma	+	Ciccododocola ir kt., 2000

\* Sėklidžių vystymąsi lemiantys specifiniai genai ar jų grupės.

**Genai, kontroliuojantys spermatogenezę**

Y chromosoma ne tik lemia lyties susidarymą, bet turi įtakos ir spermatogenezei.

L. Tiepolo ir O. Zuffardi (29) tirdami vyrus, turinčius azoospermiją, pirmieji pabrėžė Y chromosomos įtaką spermatogenezei. Jie teigė, jog egzistuoja segmentas, vadinamas azoospermijos faktoriumi (angl. *azoospermia factor* – *AZF*), Y chromosomos Yq11 srityje, kuri atsakinga už spermatogenezę, nes tiriamų pacientų spermoje nebuvo subrendusių spermatozoidų. *AZF* lokalizacija Yq11 srityje vėliau buvo patvirtinta citogenetiniais ir molekuliniais tyrimais (30–32). Ši sritis buvo padalyta į tris zonas, susijusias su vyrų nevaisingumu: *AZF*a, *AZF*b ir *AZF*c (33, 34).

*AZF*a zonoje yra *DBY*, *UTY*, *TB4Y* genai ir *DFFRY* geno homologas. Pirmieji trys genai neturi specifinės funkcijos ir yra atsakingi už ląstelių medžiagų apykaitą. *DFFRY* dalyvauja gametogenezės procese. Šio geno mutacija sukelia nevaisingumą (9).

*AZF*b zonoje nustatyti penki genai: *RBM*, *CDY*, *XKRY*, *eIF-1A*, *SMCY*. *RMB* genas koduoja spermatogeninių ląstelių specifinius branduolio baltymus, formuojančius *RNR* struktūras. Šio geno delecija sukelia azoospermiją – stabdo spermatogonijų ir pirminių spermatocitų vystymąsi. *CDY* ir *XKRY* genų pakitimai sukelia nevaisingumą (35).

*AZF*c zonoje yra *DAZ* genų grupė, po dvi *PRY* ir *BPY2* genų kopijas, *CDY* ir *RMB* genų kopijos. *DAZ* sudaro 4–8 genų kopijos, kurios koduoja sėklidėms specifinį baltymą, esantį *RNR* sudėtyje (36). *PRY* ir *BPY2* genai turi įtakos sėklidžių vystymuisi (37).

**Apibendrinimas**

Y chromosoma skiriasi nuo kitų žmogaus chromosomų: ji randama tik vyriškosios lyties individų ląstelėse, yra haploidinė. Didžioji jos dalis nesirekombinuoja, joje yra mažiausias genų tankis palyginti su kitomis chromosomomis, bet yra daugiausia pasikartojančių sekų. Ji pasižymi labai dideliu struktūriniu polimorfizmu, bet labai konservatyvia nukleotidų seka. Šias savybes galima įvertinti tik suvokus Y chromosomos vaidmenį apsprendžiant vyriškąją vaisiaus lytį. Y chromosomoje esančiam *SRY* genui, persikėlus į lytinę X chromosomą, įvyksta lyties reversija – vyriškosios lyties organizmo ląstelėse nustatomas 46,XX chromosomų rinkinys, moteriškosios – 46,XY. Šioje chromosomoje esantys genai apsprendžia spermatogenezę. Jų pakitimai sukelia nevaisingumą. Pastaruosius 15 metų atliekami Y chromosomos molekuliniai tyrimai atsakė į daugelį klausimų. Leido suprasti Y chromosomos sandaros ir funkcijų ypatybes. Deja, iki šiol dar lieka daug neatsakytų klausimų.

**Human Y chromosome: structure and biological role**

Kristina Lasienė, Aleksandras Vitkus, Lina Jurkėnienė<sup>1</sup>, Algimantas Sinkus<sup>1</sup>

Department of Histology and Embryology, <sup>1</sup>Department of Biology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

**Key words:** human; Y chromosome; *SRY* gene; karyotype.

**Summary.** Y chromosome differs from other human chromosomes. It is found in cells of the male persons only. Different human phenotypes are associated with non-recombinant region of Y chromosome. This chromosome is of great significance in the human sex determination and the development of male gametes (spermatogenesis). Testes develop in embryos which have the Y chromosome, and ovaries develop in embryos which have no Y chromosome. *SRY* (sex-determining region of the Y chromosome) gene determines the male phenotype. Translocation of this gene determines sex reversal.

The aim of this article was to review the structure and biological functions of the human Y chromosome.

Correspondence to K. Lasienė, Department of Histology and Embryology, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: krislasi@itc.kmu.lt

**Literatūra**

1. Moore KL, Persaud TVN. Before we are born: essentials of embryology and birth defects. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
2. Rančelis V. Genetika. (Genetics.) Vilnius: Lietuvos mokslų akademijos leidykla; 2000.
3. Mancilla EE, Poggi H, Repetto G, Rumie H, Garcia H, Ugarte F, et al. Y chromosome sequences in Turner's syndrome: association with virilization and gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(8):1157-63.
4. Rao E, Weiss B, Fukami M. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997;16:54-63.

5. Page DC. Is ZFY the sex-determining gene on the human Y chromosome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1988;322: 155-7.
6. Barbaux S, Vilain E, Raoul O. Proximal deletions on the long arm of the Y chromosome suggest a critical region associated with a specific subset of characteristic Turner stigmata. *Hum Mol Genet* 1995;4:1565-68.
7. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, Aran B, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update* 2000;6(1):93-105.
8. Rives N, Milazzo JP, Miraux L, North MO, Sibert L, Mace B. From spermatocytes to spermatozoa in an infertile XYY male. *Int J Androl* 2005;28(5):304-10.
9. Quintana-Murci L, Fellous M. The human Y chromosome: the biological role of a "functional wasteland". *J Biomed Biotechnol* 2001;1:18-24.
10. Akkari Y, Lawce H, Kelson S, Smith C, Davis C, Boyd L, et al. Y chromosome heterochromatin of differing lengths in two cell populations of the same individual. *Prenat Diagn* 2005;25(4):304-6.
11. Tyler-Smith C, Gimelli G, Giglio S, Floridia G, Pandya A, Terzoli G, et al. Transmission of a fully functional human neocentromere through three generations. *Am J Hum Genet* 1999;4(5):1440-4.
12. Dixkens C, Klett C, Bruch J, Kollak A, Serov OL, Zhdanova N, et al. ZOO-FISH analysis in insectivores: "Evolution extols the virtue of the status quo". *Cytogenet Cell Genet* 1998;80(1-4):61-7.
13. Bull JJ. Sex determining mechanisms: an evolutionary perspective. *Experientia Suppl* 1985;41:1285-96.
14. Graves JAM. The origin and function of the mammalian Y chromosome and Y-borne genes-an evolving understanding. *Bioessays* 1995;17:311-20.
15. Shi H, Dong YL, Wen B, Xiao CJ, Underhill PA, Shen PD, et al. Y-chromosome evidence of southern origin of the East Asian-specific haplogroup O3-M122. *Am J Hum Genet* 2005; 77(3):408-19.
16. Zhivotovsky LA, Underhill PA, Cinnioglu C, Kayser M, Morar B, Kivisild T, et al. The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time. *Am J Hum Genet* 2004;74(1):50-61.
17. Kučinskas V. Genomo įvairovė: lietuviai Europoje. (Diversity of genome: Lithuanians in Europe.) Vilnius: Spalvų šalis; 2004.
18. Behar DM, Metspalu E, Kivisild T, Achilli A, Hadid Y, Tzur S, et al. The matrilineal ancestry of Ashkenazi Jewry: portrait of a recent founder event. *Am J Hum Genet* 2006;78(3):487-97.
19. Helgason A, Hrafnkelsson B, Gulcher JR, Ward R, Stefansson K. A populationwide coalescent analysis of Icelandic matrilineal and patrilineal genealogies: evidence for a faster evolutionary rate of mtDNA lineages than Y chromosomes. *Am J Hum Genet* 2003;72(6):1370-88.
20. Kayser M, Brauer S, Weiss G, Schiefenhover W, Underhill P, Shen P, et al. Reduced Y-chromosome, but not mitochondrial DNA, diversity in human populations from West New Guinea. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):281-302.
21. Lahn BT, Page D. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 1997;278:675-80.
22. Goodfellow PN, Darling SM. Genetics of sex determination in man and mouse. *Development* 1988;102:251-8.
23. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* 1959; 183:302-3.
24. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346:240-4.
25. Kucinkas L, Just W. Human male sex determination and sexual differentiation: pathways, molecular interactions and genetic disorders. *Medicina (Kaunas)* 2005;41(8):633-40.
26. Domenice S, Correa RV, Costa EMF, Nishi MY, Vilain E, Arnhold JJP, et al. Mutations in SRY, DAX1, SF1 and WNT4 genes in sex-reversed patients. *Braz J Med Biol Res* 2004;37: 145-50.
27. McElreavey K, Vilain E, Abbas N, Herskowitz I, Fellous M. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development (hermaphroditism/Y chromosome/sex reversal). *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3368-72.
28. Sharp A, Kusz K, Jaruzelska J, Szarras-Czapnik M, Wolski J, Jacobs P. Familial X/Y translocations associated with variable sexual phenotype. *J Med Genet* 2004;41:440-4.
29. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119-24.
30. Andersson M, Page DC, Pettay D. Y autosome translocations and mosaicism in the aetiology of 45, X maleness: assignment of fertility factor to distal Yq11. *Hum Genet* 1988;79:2-7.
31. Bardoni B, Zuffardi O, Guioli S. A deletion map of the human Yq11 region: implications for the evolution of the Y chromosome and tentative mapping of a locus involved in spermatogenesis. *Genomics* 1991;11:443-51.
32. Ferguson-Smith MA, Affara NA, Magenis RE. Ordering of Y-specific sequences by deletion mapping and analysis of X-Y interchange males and females. *Development Suppl* 1987; 101:41-50.
33. Vogt PH, Edelmann A, Kirsh S. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5:933-43.
34. Page DC. On low expectation exceeded; or, the genomic salvation of the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 2004;74(3):399-402.
35. Ma K, Inglis JD, Sharkey A. Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling spermatogenesis. *Cell* 1993;75: 1287-95.
36. Lepretre AC, Patrat C, Mitchell M, Jouannet P, Bienvenu T. No partial DAZ deletions but frequent gene conversion events on the Y chromosome of fertile men. *J Assist Reprod Genet* 2005;22(4):141-8.
37. Reijo R, Lee TY, Salo P. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10:383-95.
38. Resources for molecular cytogenetics. Available from: URL: <http://www.biologia.uniba.it/rmc/5-alfoidi/alf-Y.jpg>

*Straipsnis gautas 2006 01 25, priimtas 2006 08 08*  
*Received 25 January 2006, accepted 8 August 2006*