

Chromosome Y et infertilité masculine : qu'est-ce qu'un chromosome Y normal ?

Ken McElreavey¹, Sandra Chantot-Bastaraud^{1,2}, Célia Ravel^{1,2}, Jacqueline Mandelbaum²
et Jean-Pierre Siffroi²

¹ Reproduction, Fertilité et Populations, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

² Service d'histologie, Biologie de la Reproduction et Cytogénétique (UPMC Paris 6, EA 1533, AP-HP), Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

Auteur correspondant : Ken McElreavey, kemnce@pasteur.fr

Reçu le 6 septembre 2007

Résumé – Le chromosome Y humain contient de nombreux gènes et familles de gènes nécessaires à la spermatogenèse. La majeure partie de ces gènes est localisée au sein de séquences répétées fréquemment soumises à des réarrangements. Les délétions des régions AZFa, AZFb et AZFc sont retrouvées chez 10 à 15 % des hommes présentant une oligozoospermie sévère ou une azoospermie. Plusieurs délétions partielles de la région AZFc ont été décrites. L'une d'entre elles emporte la moitié des gènes de la région AZFc. Ses conséquences sur la fertilité dans la population eurasiennne semblent nulles ou minimales. Une autre délétion partielle dénommée gr/gr emporte plusieurs gènes de la région AZFc et a été proposée comme un facteur de risque d'infertilité. Néanmoins, cette relation causale n'est pas évidente car il existe en fait plusieurs variétés de délétions gr/gr et leur répartition varie considérablement en fonction des origines ethniques et géographiques. Ces délétions semblent fixées sur certaines lignées de chromosome Y et n'auraient que peu ou pas d'influence sur la fertilité. La majorité des données concernant l'organisation chromosomique et le contenu génique du chromosome Y a été déduite de la séquence de référence du chromosome Y déposée dans la base de données du NCBI. L'établissement de données sur ce type de réarrangement dans la population générale n'a été que récemment mis en œuvre. Ces études récentes ont souligné l'extrême diversité des polymorphismes de structure du chromosome Y dans la population générale. Corréler ces polymorphismes de structure à la variabilité phénotypique sera l'enjeu de futures études. Il est vraisemblable que ces études aboutiront à la caractérisation non plus d'une séquence de référence unique du chromosome Y mais de plusieurs séquences de référence.

Mots clés : Chromosome Y / microdélétion / haplogroupe / infertilité / polymorphisme

Abstract – Y chromosome and male infertility: what is a normal Y chromosome?

The human Y chromosome contains a number of genes and gene families that are essential for germ cell development and maintenance. Many of these genes are located in highly repetitive elements that are subject to rearrangements. Deletion of azoospermia factor (AZF) regions *AZFa*, *AZFb*, and *AZFc* are found in approximately 10-15% of men with severe forms of spermatogenic failure. Several partial *AZFc* deletions have been described. One of these, which removes around half of all the genes within the *AZFc* region, appears to be present as an inconsequential polymorphism in populations of northern Eurasia. A second deletion, termed gr/gr, also results in the absence of several *AZFc* genes and it may be a genetic risk factor for spermatogenic failure. However, the link between these partial deletions and fertility is unclear. The gr/gr deletion is not a single deletion but a combination of deletions that vary in size and complexity and result in the absence of different genes. There are also regional or

ethnic differences in the frequency of gr/gr deletions. In some Y-chromosome lineages, these deletions appear to be fixed and may have little influence on spermatogenesis. Most of these data (gene content and Y chromosome structure) have been deduced from the reference Y chromosome sequence deposited in NCBI. However, recently there have been attempts to define these types of structural rearrangements in the general population. These have highlighted the considerable degree of structural diversity that exist. Trying to correlate these changes with the phenotypic variability is a major challenge and it is likely that there will not be a single reference (or normal) Y chromosome sequence but many.

Key words: Y chromosome / haplogroup / polymorphism / male infertility

1 Les polymorphismes du chromosome Y définissent des variétés distinctes de chromosomes Y

La majeure partie du chromosome Y (57 à 60 Mb) ne recombine pas avec le chromosome X. Ainsi, toute modification de la structure de ce chromosome (du variant fonctionnel au polymorphisme neutre) sera fixée et transmise de père en fils. Les différentes variétés de chromosomes Y ou « haplogroupe » constituent des groupes monophylétiques de chromosomes Y et sont définis par des marqueurs binaires stables tels des variations d'un seul nucléotide ou bien encore des polymorphismes d'insertion/délétion. Plus de 200 marqueurs binaires ont été caractérisés sur le chromosome Y (Y Chromosome Consortium). D'autres encore seront probablement caractérisés dans le futur et définiront de nouveaux haplogroupes. Au sein d'un haplogroupe donné, l'utilisation de marqueurs d'évolution rapide de type microsatellites permet de définir des haplotypes. La distribution des haplogroupes est très variable en fonction des origines ethniques et géographiques ce qui revêt une importance fondamentale pour les études d'association (Rosser *et al.*, 2000). Ces études comparent en effet la répartition des haplogroupes dans une population masculine présentant un phénotype particulier, dont l'infertilité, à la répartition dans une population masculine témoin. En raison de la fréquence variable des haplogroupes à travers le monde, une association entre un haplogroupe particulier et un phénotype donné peut exister pour une population et être absente dans une autre population. De même, l'absence d'association dans une population étudiée ne dispense pas de rechercher cette association au sein d'une autre population. Si l'on tient compte de ces remarques, ces études sont particulièrement utiles pour identifier des classes de chromosome Y sur lesquels une infertilité est plus susceptible de survenir.

De plus, la caractérisation fine de la structure du chromosome Y au sein d'un même haplogroupe est essentielle à l'exploitation des résultats d'une étude d'association comme l'ont souligné les différentes études

visant à corréliser différents types de délétions partielles du chromosome Y à l'altération des paramètres spermatiques et /ou à l'infertilité.

2 Les délétions AZF sont associées à l'infertilité masculine

Il existe trois régions sur le bras long du chromosome Y appelées AZF (AZoospermia Factor) a, AZFb et AZFc, dont les pertes sont associées soit à l'absence de spermatozoïdes soit à la diminution du nombre de spermatozoïdes (McElreavey *et al.*, 2000). Les hommes porteurs de ces microdélétions sont en bonne santé apparente. Néanmoins, aucune étude de survie à long terme de ces patients n'a encore été publiée. Chacune de ces microdélétions est le résultat de la recombinaison entre blocs de séquences répétées flanquants les intervalles délétés. Les délétions AZFa sont la conséquence de recombinaison entre séquences homologues de nature rétrovirale (HERV15) (Kamp *et al.*, 2000; Sun *et al.*, 2000). Les délétions complètes d'AZFb emportent 6,23 Mb et sont la conséquence de recombinaisons entre séquences palindromiques. Elles s'étendent sur 1,5 Mb de la région proximale d'AZFc (Repping *et al.*, 2002). Les délétions AZFb+AZFc sont également la conséquence de recombinaison entre séquences palindromiques, couvrent 7,66 Mb et n'emportent pas la région distale d'AZFc (Repping *et al.*, 2002). Les délétions de la région AZFc sont les plus fréquentes (80 % des microdélétions) et touchent un homme sur 4000. Ces hommes présentent une azoospermie ou une oligozoospermie sévère ($<1 \times 10^6/\text{mL}$). Ces microdélétions, dénommées b2/b4 (Kurodawa-Kawaguchi *et al.* 2001) sont la conséquence de recombinaisons entre deux éléments répétés de 229kb dans une région chromosomique presque entièrement composée de longues séquences répétées, directes ou inversées dénommées amplicons. C'est dans cette région AZFc que sont localisés plusieurs gènes candidats de la fertilité humaine dont trois copies du gène *Basic Protein on Y chromosome 2 (BPY2)*, deux copies de *CDY1a* et *CDY1b*

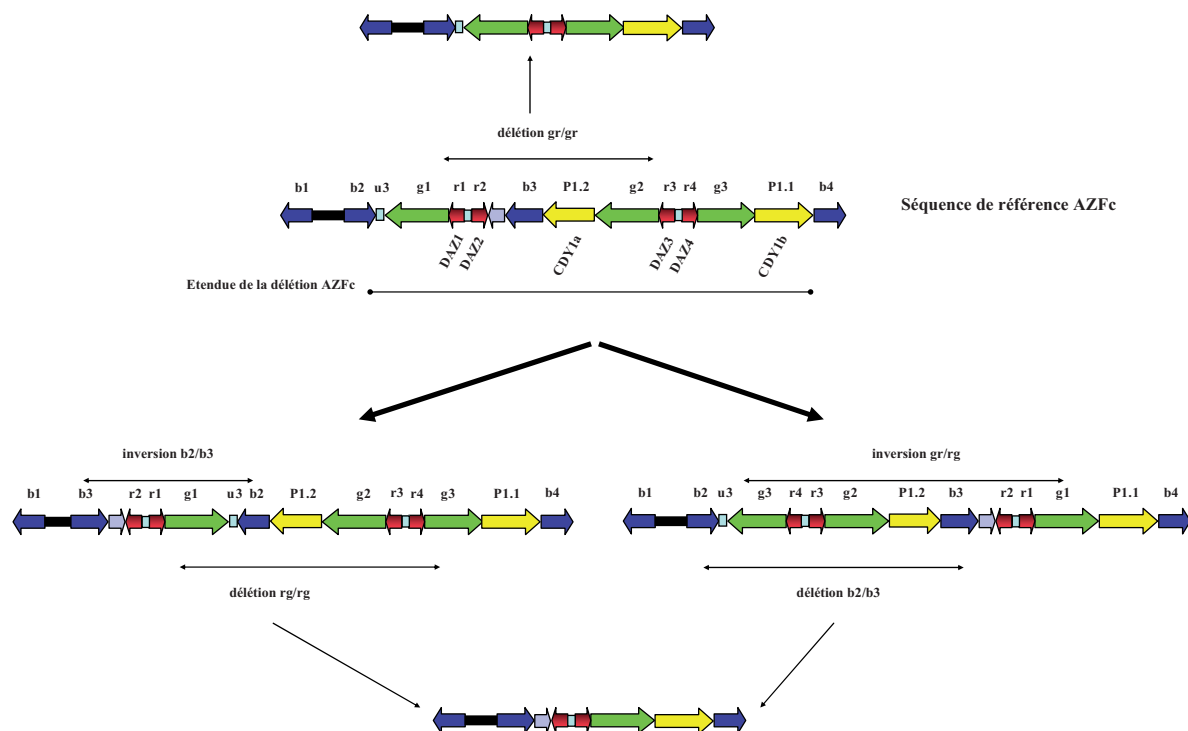


Fig. 1. Structure palindromique de la région AZFc : Schématisation des différents mécanismes aboutissant aux délétions partielles gr/gr et b2/b3.

(*ChromoDomain Protein, Y chromosome, 1*) ainsi que quatre copies du gène *DAZ*, (Deleted in AZoospermia) (McElreavey *et al.*, 2000; Kurodawa-Kawaguchi *et al.*, 2001). Chacun de ces trois gènes pourrait contribuer conjointement au phénotype d'infertilité ou bien encore être un gène majeur d'infertilité. Tous les types de chromosomes Y peuvent présenter de telles microdélétions et il semble n'y avoir ni haplogroupe protecteur ni haplogroupe de susceptibilité (Parrachini *et al.*, 2000; Quintana-Murci *et al.*, 2001). Il est à noter cependant que seules les délétions AZFb et AZFc ont fait l'objet d'études d'association. Ainsi, la délétion AZFa bien que rare pourrait survenir sur des fonds génétiques de chromosomes Y particuliers.

3 Délétions partielles AZFc et variants chromosomiques Y

La relation causale entre délétions partielles AZFc et diminution du nombre de spermatozoïdes ou infertilité n'est pas évidente. Certaines délétions seraient sans effet tandis que d'autres seraient un facteur de risque important. Cette relation est donc complexe et il importe de prendre en compte les variations de répartition géographique des chromosomes Y. Il s'agit en premier lieu d'appréhender la structure complexe de la région AZFc.

Cette région couvre 4,5 Mb et contient trois palindromes incluant six familles d'amplicons distinctes. Cette architecture serait le résultat d'une succession de duplications en tandem et d'inversions (Kurodawa-Kawaguchi *et al.*, 2001). Un code couleur est utilisé pour repérer ces amplicons appelés turquoise, gris, jaune, vert (g), bleue (b), rouge (r). Les séquences u1, u2, et u3 n'existent qu'une seule fois dans cette région, mais présentent un fort degré d'homologie avec d'autres locus sur le chromosome Y (figure 1). Les quatre gènes *DAZ* sont répartis en deux groupes comportant chacun une paire inversée de gènes *DAZ*. Des modifications du nombre de copies de gènes *DAZ* ont été mises en évidence par différentes techniques : hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), PCR quantitative et analyse de SVF (*Sequence Family Variant*) qui permet la distinction entre copie de *DAZ* et paire de copies de *DAZ*. Les variations d'un seul nucléotide au sein des différentes copies définissent des changements subtils entre séquences très proches mais non alléliques et autorisent la distinction entre chaque paire de *DAZ*. Le SVF sY587 ou *DAZ*-SNV V différencie *DAZ1/2* de *DAZ3/4*.

En 2001, Yen prédisait une possible recombinaison entre les différentes paires d'amplicons d'orientation identique entraînant la perte des séquences comprises entre ces répétitions. Ce type de délétion pouvait avoir un retentissement sur la fertilité (Yen *et al.*, 2001).

Une analyse par *Southern-Blot* avait permis de montrer que la majorité des hommes étudiés possédaient quatre copies de *DAZ*. Cette configuration était identique à celle présente chez le premier individu étudié lors de la détermination de la structure des gènes *DAZ* (Lin *et al.*, 2005). Dans cette même étude quelques patients (6 %), d'haplogroupes variés, présentaient six copies du gène *DAZ*.

Une grande délétion partielle de la région AZFc a été rapportée et ne semble pas affecter la fertilité. Vogt et collaborateurs ont décrit une grande délétion partielle incluant les séquences u3 et *DAZ3/4* appelée délétion g1/g3 (Fernandes *et al.*, 2004). Cette délétion survient sur un haplogroupe particulier, l'haplogroupe N3 particulièrement répandu dans le nord de l'Europe (52 % des finlandais) et dans les autres populations du nord de l'Eurasie. Cette délétion emporte également *CDY1b* comme l'ont montré Mitchell et collaborateurs qui ont renommé cette délétion u3-gr/gr (Machev *et al.*, 2004). Cette délétion serait la conséquence d'une inversion entre les amplicons b2 et b3 suivi d'une recombinaison entre les séquences g1 et g3 avec perte des séquences intermédiaires. Repping et collaborateurs (2004) ont suggéré un autre mécanisme de formation avec survenue initiale d'une inversion gr/rg (g1, r1, r2 recombinant avec r3, r4, g3) suivi d'une délétion b2/b3. En fait, ces deux mécanismes sont susceptibles de se produire et nécessitent tous deux une étape intermédiaire. Une analyse par FISH sur noyaux interphasiques de chromosome Y de 44 lignées différentes a montré que quatre individus étaient porteurs de l'inversion gr/rg et que trois autres étaient porteurs de l'inversion b2/b3 (Repping *et al.*, 2004). Cette délétion était également retrouvée à faible fréquence dans trois autres haplogroupes (H, O, et O3). Matchev et collaborateurs (2004) l'ont également retrouvée dans les haplogroupes P et Y (xD, E, J, K). Cette délétion appelée selon les auteurs, u3-gr/gr, g1/g3 ou b2/b3, emporte 12 gènes testiculaires spécifiques ou transcrits ce qui pose la question de l'implication de ces gènes dans la spermatogenèse. Cependant, la fréquence à taux élevé de cette délétion dans certaines populations suggère qu'il s'agit d'un polymorphisme avec peu ou pas d'effet délétère sur la fertilité.

Un second type de délétion partielle emporte 1,6 Mb d'AZFc dans laquelle se localise la paire *DAZ1/2*. Vogt et collaborateurs ont identifié cette délétion chez cinq hommes oligozoospermiques parmi 63 et n'ont retrouvé aucune délétion chez 107 sujets fertiles. Cette équipe a donc suggéré une relation causale avec la réduction du nombre de spermatozoïdes (Fernandes *et al.*, 2002). Cette délétion partielle a été dénommée gr/gr (g1/g2, r1/r3, r2/r4) en référence à l'organisation ampliconique de cette région (Repping *et al.*, 2003). Initialement dépistée chez 22 hommes d'une cohorte de 689 hommes, cette

délétion a par la suite été dépistée chez neuf hommes parmi 237 infertiles idiopathiques. N'ayant pas été retrouvée chez 148 hommes normospermiques, cette délétion partielle semblait donc être un facteur de risque d'infertilité. Dans cette même étude, les auteurs ont étudié un panel de biodiversité du chromosome Y humain représentant plusieurs haplogroupes différents. Les chromosomes Y délétés gr/gr ont été observés dans 14 haplogroupes Y différents parmi les 43 étudiés. Cette délétion est par conséquent survenue plusieurs fois au cours de l'évolution humaine. Dans l'une des lignées (D2b), tous les échantillons étudiés étaient délétés gr/gr, évoquant une possible fixation dans cet haplogroupe (Repping *et al.*, 2003). Le statut de fertilité des individus de ce panel n'étant pas connu, cela supposait néanmoins que dans certains haplogroupes du chromosome Y, cette délétion gr/gr pouvait avoir un effet limité sur la fertilité. La lignée D2b du chromosome Y gr/gr délétée est présente chez 30 à 40 % des hommes japonais et a été associée à une réduction de la numération spermatique (Kuroki *et al.*, 1999). Cette association n'a pas été retrouvée dans des études ultérieures. Ainsi, bien qu'il puisse y avoir une faible association entre haplogroupe D2b et réduction des paramètres spermatiques, la majorité de la population masculine japonaise porteuse de cet haplogroupe présente une numération spermatique $>40 \times 10^6$ spermatozoïdes/ml. Si certaines études d'association récentes confortent la corrélation entre délétions gr/gr et diminution de la numération spermatique, d'autres l'invalident. De Llanos et collaborateurs (2004) ont détecté des délétions gr/gr chez 12/283 (4,2 %) des candidats à l'Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI) présentant une oligozoospermie sévère ou une azoospermie mais n'ont détecté aucune délétion dans un panel contrôle de 232 hommes. Ferlin et collaborateurs (2005) ont rapporté une incidence accrue de ces délétions *DAZ1/2* (gr/gr) mais également *DAZ3/4* chez des hommes présentant une altération des paramètres spermatiques et non chez des sujets normospermiques. Cependant plusieurs études n'ont pas retrouvé d'association. Hucklenbroich et collaborateurs (2005) ont observé que l'incidence des délétions gr/gr dans une population allemande de Westphalie n'était pas significativement différente entre une population infertile de 348 oligo ou azoospermiques (4 % gr/gr-délétés) et une population témoin de 170 hommes normospermiques (1,8 % gr/gr-délétés). Cette absence d'association a également été rapportée par Machev *et al.* (2004). Notre étude parisienne n'a pas retrouvé non plus d'association entre l'oligozoospermie et les délétions gr/gr. (Ravel *et al.*, 2006).

Dans ce contexte, comment prédire l'impact de ces délétions partielles sur la spermatogenèse? Lors de la description initiale de la délétion gr/gr, une

analyse plus fine en hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) avait montré que les chromosomes Y délétés présentaient une duplication b2/b4 secondaire dans 10 % des cas étudiés (2 des 20 patients étudiés en FISH). Une telle duplication secondaire, également rapportée par Mitchell et collaborateurs (Matchev *et al.*, 2004), pourrait restaurer la fertilité. La présence de six copies de *DAZ* chez 6 % des hommes étudiés par Yen et collaborateurs (2005) est favorable à cette hypothèse.

La possibilité d'établir une corrélation phénotype-génotype la plus précise relève de trois points essentiels.

Le premier relève de la puissance des marqueurs utilisés pour caractériser ces délétions partielles. En effet, toutes les délétions gr/gr ne sont pas identiques. Ainsi, l'utilisation par Matchev et collaborateurs (2004) de nouveaux SFV (*Sequence Family Variant*) permettant la distinction entre les deux copies de *CDY1* a permis de trouver une faible association entre infertilité et absence des marqueurs *DAZ3/4* et *CDY1a* ($p = 0,042$) quand l'utilisation des marqueurs étudiés par les autres groupes n'avait pas retrouvé une telle association. La perte seule de *CDY1a* était, elle, fortement associée à l'infertilité ($p = 0,002$) (Matchev *et al.*, 2004). Il faut néanmoins souligner que la perte d'un SFV n'est pas synonyme de délétion car elle peut résulter d'une conversion génique. Quoiqu'il en soit, ces données suggèrent que l'utilisation de nouveaux marqueurs pourra révéler de nouvelles catégories de délétions partielles potentiellement associées à l'infertilité. C'est ainsi que l'étude de Huklenbroich et collaborateurs (2005) a mis en évidence de nouvelles délétions partielles parmi la population d'hommes infertiles et non parmi la population de sujets normospermiques.

Le deuxième point essentiel relève de la définition exacte du phénotype associé à ces délétions partielles. Ainsi, une étude australienne n'a t-elle pas retrouvée d'association entre délétions gr/gr et réduction des paramètres spermatiques mais entre délétion gr/gr et infertilité chez des patients normospermiques mais néanmoins infertiles (Lynch *et al.*, 2005). Ceci suggère que les délétions gr/gr pourraient être associées à des altérations de la mobilité ou de la morphologie spermatique plutôt qu'à une réduction de la numération.

Enfin, le troisième facteur impliqué dans cette variabilité phénotype-génotype est la lignée de chromosome Y sur laquelle survient cette délétion. Comme cela a déjà été mentionné, la présence d'une délétion partielle sur certains haplogroupes semble avoir des conséquences limitées ou nulles sur la fertilité. Il pourrait alors exister une altération compensatrice ailleurs sur le chromosome Y voire sur le chromosome X ou sur un autosome. Un argument en faveur de l'importance du fond génétique sur lequel survient cette délétion

partielle vient de l'observation d'une fréquence accrue de patients porteurs de délétion gr/gr parmi les patients présentant un cancer du testicule (cancer des cellules germinales) (Nathanson *et al.*, 2005).

L'étude récente de Rozen et collaborateurs (Repping *et al.*, 2006) souligne encore la nécessité de définir de façon fine la lignée de chromosome Y sur laquelle survient ces délétions. Ces auteurs se sont intéressés à neuf régions de polymorphismes de structure de grande taille du chromosome Y dans 47 lignées de chromosome Y et ont comparé celles-ci à la séquence de référence du chromosome Y. Sur le bras court du chromosome Y, la longueur des répétitions de copies en tandem du gène *TSPY* a varié 23 fois durant les derniers 1,3 million d'années (soit 52 000 générations, ce qui représente le temps nécessaire pour établir l'arbre phylogénétique actuel du chromosome Y). Durant cette même période, la région de l'hétérochromatine du bras long a changé de longueur au moins 12 fois de même que l'orientation de l'inversion polymorphique (IR3/IR3) présente sur le bras court. La région AZFc a, elle, subi 20 réarrangements. Ces données illustrent le haut degré de polymorphisme de grande taille présent dans les populations humaines modernes. L'influence de ces polymorphismes sur les phénotypes associés au chromosome Y comme l'infertilité n'est pas connue.

Ainsi, est-il nécessaire de définir aussi bien les variations de structures fines que les grandes variations de structure sur le chromosome Y pour définir le fond génétique du chromosome Y sur lequel surviennent ces délétions partielles.

4 Conclusion

Différentes variétés de délétions du chromosome Y ont été associées à l'infertilité. Celles-ci incluent les délétions AZFa, b et c. Des délétions partielles de la région AZFc ont été décrites. Certaines pourraient correspondre à des polymorphismes présents sur certaines lignées spécifiques, d'autres pourraient être associées à des phénotypes d'infertilité. Parmi ces dernières, la délétion gr/gr a été associée par certains à une réduction du nombre de spermatozoïdes. Néanmoins, les conclusions des études sur la relation de la délétion gr/gr avec l'infertilité sont parfois contradictoires. L'hétérogénéité génétique des délétions gr/gr, la répartition variable de ces délétions selon les populations étudiées, et l'association possible avec des réarrangements secondaires de type duplication compliquent l'analyse de la relation de cette délétion à l'infertilité. L'établissement d'une meilleure corrélation phénotype-génotype passe par une étude fine de ces délétions et par l'étude détaillée du chromosome Y sur lequel elles surviennent.

Références

- de Llanos M., Balleca J.L., Gazquez C., Margarit E., Oliva R., High frequency of gr/gr chromosome Y deletions in consecutive oligospermic ICSI candidates. *Hum. Reprod.*, 2005, 20, 216–220.
- Ferlin A., Tessari A., Ganz F., Marchina E., Barlati S., Garolla A., Engl B., Foresta C. Association of partial AZFc region deletions with spermatogenic impairment and male infertility. *J. Med. Genet.*, 2005, 42, 209–213.
- Fernandes S., Huellen K., Goncalves J., Dukal H., Zeisler J., Rajpert De Meyts E., Skakkebaek N.E., Habermann B., Krause W., Sousa M., Barros A., Vogt P.H., High frequency of DAZ1/DAZ2 gene deletions in patients with severe oligozoospermia. *Mol. Hum. Reprod.*, 2002, 8, 286–298.
- Fernandes S., Paracchini S., Meyer L.H., Florida G., Tyler-Smith C., Vogt P.H., A large AZFc deletion removes DAZ3/DAZ4 and nearby genes from men in Y haplogroup N. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004, 74, 180–187.
- Hucklenbroich K., Gromoll J., Heinrich M., Hohoff C., Nieschlag E., Simoni M., Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired as well as normal spermatogenesis. *Hum. Reprod.*, 2005, 20, 191–197.
- Kamp C., Hirschmann P., Voss H., Huellen K., Vogt P.H., Two long homologous retroviral sequence blocks in proximal Yq11 cause AZFa microdeletions as a result of intrachromosomal recombination events. *Hum. Mol. Genet.*, 2000, 9, 2563–2572.
- Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H., Brown L.G., Minx P.J., Cordum H.S., Waterston R.H., Wilson R.K., Silber S., Oates R., Rozen S., Page D.C., The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat. Genet.*, 2001, 29, 279–286.
- Kuroki Y., Iwamoto T., Lee J., Yoshiike M., Nozawa S., Nishida T., Ewis A.A., Nakamura H., Toda T., Tokunaga K., Kotliarova S.E., Kondoh N., Koh E., Namiki M., Shinka T., Nakahori Y., Spermatogenic ability is different among males in different Y chromosome lineage. *J. Hum. Genet.*, 1999, 44, 289–292.
- Lin Y.W., Thi D.A., Kuo P.L., Hsu C.C., Huang B.D., Yu Y.H., Vogt P.H., Krause W., Ferlin A., Foresta C., Bienvenu T., Schempp W., Yen P.H. Polymorphisms associated with the DAZ genes on the human Y chromosome. *Genomics*, 2005, 86, 431–438.
- Lynch M., Cram D.S., Reilly A., O'Bryan M.K., Baker H.W., de Kretser D.M., McLachlan R.I., The Y chromosome gr/gr subdeletion is associated with male infertility. *Mol. Hum. Reprod.*, 2005, 11, 507–512.
- Machev N., Saut N., Longepied G., Terriou P., Navarro A., Levy N., Guichaoua M., Metzler-Guillemain C., Collignon P., Frances A.M., Belougne J., Clemente E., Chiaroni J., Chevillard C., Durand C., Ducourneau A., Pech N., McElreavey K., Mattei M.G., Mitchell M.J., Sequence family variant loss from the AZFc interval of the human Y chromosome, but not gene copy loss, is strongly associated with male infertility. *J. Med. Genet.*, 2004, 41, 814–825.
- McElreavey K., Krausz C., Bishop C.E., The human Y chromosome and male infertility. *Results Probl. Cell Differ.*, 2000, 28, 211–332.
- Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R., Vaughn D.J., Letrero R., Tucker K., Friedlander M., Phillips K.A., Hogg D., Jewett M.A., Lohynska R., Daugaard G., Richard S., Chompret A., Bonaiti-Pellie C., Heidenreich A., Olah E., Geczi L., Bodrogi I., Ormiston W.J., Daly P.A., Oosterhuis J.W., Gillis A.J., Looijenga L.H., Guilford P., Fossa S.D., Heimdal K., Tjulandin S.A., Liubchenko L., Stoll H., Weber W., Rudd M., Huddart R., Crockford G.P., Forman D., Oliver D.T., Einhorn L., Weber B.L., Kramer J., McMaster M., Greene M.H., Pike M., Cortessis V., Chen C., Schwartz S.M., Bishop D.T., Easton D.F., Stratton M.R., Rapley E.A., The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, 77, 1034–1043.
- Paracchini S., Stuppia L., Gatta V., Palka G., Moro E., Foresta C., Mengua L., Oliva R., Balleca J.L., Kremer J.A., van Golde R.J., Tuerlings J.H., Hargreave T., Ross A., Cooke H., Huellen K., Vogt P.H., Tyler-Smith C., Y-chromosomal DNA haplotypes in infertile European males carrying Y-microdeletions. *J. Endocrinol. Invest.*, 2000, 23, 671–676.
- Quintana-Murci L., Krausz C., Heyer E., Gromoll J., Seifer I., Barton D.E., Barrett T., Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Mitchell M., Lee A.C., Jobling M.A., McElreavey K., The relationship between Y chromosome DNA haplotypes and Y chromosome deletions leading to male infertility. *Hum. Genet.*, 2001, 108, 55–58.
- Ravel C., Chantot-Bastaraud S., El Houate B., Mandelbaum J., Siffroi J.P., McElreavey K., GR/GR deletions within the azoospermia factor c region on the Y chromosome might not be associated with spermatogenic failure. *Fertil. Steril.*, 2006, 85, 229–231.
- Repping S., Skaletsky H., Brown L., van Daalen S.K., Korver C.M., Pyntikova T., Kuroda-Kawaguchi T., de Vries J.W., Oates R.D., Silber S., van der Veen F., Page D.C., Rozen S., Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat. Genet.*, 2003, 35, 247–251.
- Repping S., Skaletsky H., Lange J., Silber S., Van Der Veen F., Oates R.D., Page D.C., Rozen S., Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 71, 906–922.
- Repping S., van Daalen S.K., Brown L.G., Korver C.M., Lange J., Marszalek J.D., Pyntikova T., van der Veen F., Skaletsky H., Page D.C., Rozen S., High mutation rates have driven extensive structural polymorphism among human Y chromosomes. *Nat. Genet.*, 2006, 38, 463–467.
- Repping S., van Daalen S.K., Korver C.M., Brown L.G., Marszalek J.D., Gianotten J., Oates R.D., Silber S., van der Veen F., Page D.C., Rozen S., A family of human Y chromosomes has dispersed throughout

- northern Eurasia despite a 1.8-Mb deletion in the azoospermia factor c region. *Genomics.*, 2004, 83, 1046–1052.
- Rosser Z.H., Zerjal T., Hurler M.E., Adojaan M., Alavantic D., Amorim A., Amos W., Armenteros M., Arroyo E., Barbujani G., Beckman G., Beckman L., Bertranpetit J., Bosch E., Bradley D.G., Brede G., Cooper G., Corte-Real H.B., de Knijff P., Decorte R., Dubrova Y.E., Evgrafov O., Gilissen A., Glisic S., Golge M., Hill E.W., Jeziorowska A., Kalaydjieva L., Kayser M., Kivisild T., Kravchenko S.A., Krumina A., Kucinskis V., Lavinha J., Livshits L.A., Malaspina P., Maria S., McElreavey K., Meitinger T.A., Mikelsaar A.V., Mitchell R.J., Nafa K., Nicholson J., Norby S., Pandya A., Parik J., Patsalis P.C., Pereira L., Peterlin B., Pielberg G., Prata M.J., Previdere C., Roewer L., Rootsi S., Rubinsztein D.C., Saillard J., Santos F.R., Stefanescu G., Sykes B.C., Tolun A., Villems R., Tyler-Smith C., Jobling M.A., Y-chromosomal diversity in Europe is clinal and influenced primarily by geography, rather than by language. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67, 1526–1543.
- Saxena R., de Vries J.W., Repping S., Alagappan R.K., Skaletsky H., Brown L.G., Ma P., Chen E., Hoovers J.M., Page D.C., Four DAZ genes in two clusters found in the AZFc region of the human Y chromosome. *Genomics.*, 2000, 67, 256–267.
- Sun C., Skaletsky H., Rozen S., Gromoll J., Nieschlag E., Oates R., Page D.C., Deletion of azoospermia factor a (AZFa) region of human Y chromosome caused by recombination between HERV15 proviruses. *Hum. Mol. Genet.*, 2000, 9, 2291–2296.
- Y Chromosome Consortium, A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups. *Genome Res.*, 2002, 12, 339–348.
- Yen P., The fragility of fertility. *Nat. Genet.*, 2001, 29, 243–324.