

Genetica molecolare

La genetica post-mendeliana

Interazioni alleliche

Interazioni tra geni

Interazioni geni-ambiente

INDICE

In copertina

Varietà del colore dei capelli nell'uomo - By Collage put together by User:Jujutacular. Source image authors: User:Rama, User:Jastrow, User:Mattbuck - Source images: File:Mia Petitbois IMG 2141.JPG, File:Vincent Glad 2012-01-30.jpg, File:Nottingham Pride MMB A5.jpg, File:Vladimir Skoda 2011-07-23 02.jpg, File:Alexeeva Natalia-IMG 4315.jpg., CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22576606>

Introduzione

Interazioni tra alleli. Dominanza incompleta. Poliallelia e codominanza. Facciamo il punto!

Interazioni tra geni. Epistasi. Eredità poligenica. Pleiotropia.

Interazione geni-ambiente.

Author credits

Sitografia

Studi scientifici

Introduzione

BioTechnologySanitarie.it

Mendel e il carattere mendeliano

1865 - 1866 → in due diverse occasioni **Mendel** presenta i risultati della sue numerosissime esperienze e le leggi da lui formulate ma la comunità scientifica del momento non è ancora pronta ad accettare teorie così innovative.

Il suo lavoro viene scoperto, confermato e riproposto 34 anni dopo (**1900**) in diversi laboratori e in modo indipendente.

Mendel e il carattere mendeliano

Ben presto però vengono anche individuate delle eccezioni. Le eccezioni sono dovute al fatto che le tre leggi mendeliane sono verificabili solo quando il carattere ereditario:

- è legato ad un solo gene (**monogenico**);
- è rappresentato da due soli alleli (**diallelico**);
- **segrega in modo indipendente**;
- ha una **dominanza completa**.

Ulteriori dettagli nella pagina [Genetica classica. Il carattere mendeliano](#)

Eccezioni alle leggi di Mendel

Il dopo Mendel si apre grazie al lavoro di numerosi gruppi di scienziati che nel tempo individuano e spiegano altri meccanismi più complessi di trasmissione dei caratteri ereditari che esulano dalle caratteristiche elencate nella slide precedente e che si possono elencare in questo modo:

- interazioni tra alleli o alleliche
- interazioni tra geni o geniche
- interazioni dei geni con l'ambiente

Eccezioni alle leggi di Mendel

Quali sono i prerequisiti per poter affrontare senza problemi questo argomento?

- Conoscere le leggi di Mendel
- Avere chiari i requisiti del carattere mendeliano
- Saper leggere i quadrati di Punnet e un albero genealogico

INTERAZIONI TRA ALLELI

BioTechnologieSanitarie.it

Interazioni tra alleli

Prima di entrare nel dettaglio dell'argomento è bene chiarire alcuni concetti base sul rapporto tra allele dominante e allele recessivo.

Intanto ricordiamo che cosa sono gli alleli. **Gli alleli sono varianti di un gene** e quindi sono caratterizzati da modificazioni nella sequenza nucleotidica del gene.

Negli esseri viventi diploidi gli alleli sono sempre presenti in coppia, uno in ciascun cromosoma della coppia.

Interazioni tra alleli

Le variazioni nucleotidiche hanno conseguenze sulla sintesi delle proteine e di conseguenza i due alleli possono controllare la manifestazione fenotipica di un carattere con modalità diverse.

Non tutto è quindi così semplice come viene affermato da Mendel. D'altra parte i suoi studi risalgono ad un periodo in cui la conoscenza scientifica era piuttosto limitata.

Interazioni tra alleli

Intanto cominciamo col dire che nell'ambito di una popolazione ci sono:

- alleli prevalenti (**selvatici** o **wild type**) che codificano per proteine in quantità regolare e con funzionalità normale;
- alleli **mutanti** (che hanno subito variazioni nella sequenza nucleotidica) che possono
 - codificare per proteine in quantità minore e spesso anche con funzionalità minore;
 - ed essere trasmessi con modalità recessiva.

Interazioni tra alleli

Sono sempre dominanti gli alleli più frequenti in una popolazione naturale? Non è detto.

Un esempio vale per tutti. Nella **polidattilia** che è una malattia monogenica (quindi mendeliana) autosomica dominante l'allele responsabile è la variante dominante (**P**). Gli individui con numero corretto di dita sono omozigoti recessivi (**pp**).

A questo punto possiamo cominciare a riflettere sulle modalità con cui un allele dominante ed uno recessivo controllano l'espressione fenotipica di un carattere mendeliano.

Interazioni tra alleli

Se il carattere ereditario preso in considerazione è mendeliano, cioè a dominanza completa, **i fenotipi dell'omozigote e dell'eterozigote non sono distinguibili**. Questa situazione si può spiegare con il fatto che l'allele recessivo non influisce sul fenotipo dell'eterozigote o che basta solo il 50% della proteina codificata dall'allele dominante per avere un fenotipo normale.

Interazioni tra alleli

Considerando sempre un eterozigote per un carattere mendeliano si può anche verificare il caso che l'allele dominante produca maggiori quantità di proteina per compensare la mancata attività dell'allele recessivo. Si tratta di un fenomeno legato alla regolazione genica che viene indicato come **sovraespressione del gene nell'eterozigote**.

Interazioni tra alleli

Cosa succede quando il carattere non è mendeliano?

Il carattere mendeliano deve avere determinate caratteristiche, elencate nella slide 5. Se ne viene a mancare anche una sola, una o più di una delle leggi di Mendel non sono valide.

Nelle prossime slide di questa sezione vedremo cosa succede quando la dominanza non è completa, quando esistono più alleli per lo stesso gene e quando il carattere è determinato da più geni.

INTERAZIONI TRA ALLELI

Dominanza incompleta
(Eredità intermedia)

BioTechnologySapienza.it

Interazioni tra alleli: dominanza incompleta

Come mai dall'incrocio di bocche di leone a fiori rossi e bianchi nascono piante a fiori rosa?

Cosa vuol dire questo risultato? come è possibile, considerando le leggi di Mendel, che si originino fenotipi intermedi da quelli espressi dalle linee pure quando queste vengono incrociate?

Interazioni tra alleli: dominanza incompleta

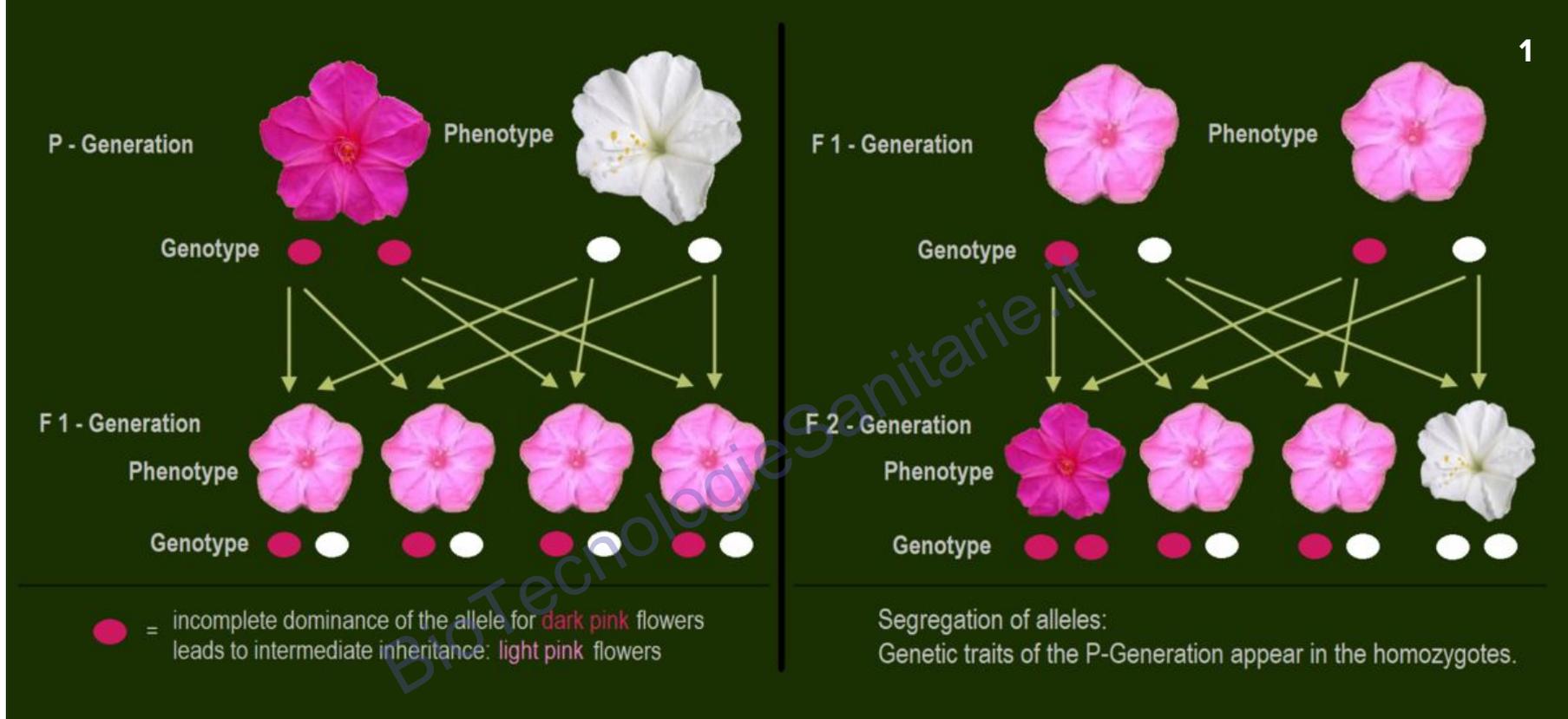
In natura esistono numerosi casi di **dominanza incompleta**, casi in cui il fenotipo derivante dall'incrocio tra due omozigoti per lo stesso carattere, uno dominante e l'altro recessivo, è intermedio.

Per esempio, tra i **vegetali**, le bocche di leone (*Antirrhinum majus*) e le belle di notte (*Mirabilis jalapa*) per il colore dei fiori.

Tra gli **animali** alcuni caratteri nel pollo (*Gallus domesticus*) come la forma della cresta, le zampe corte o l'arricciatura delle piume.

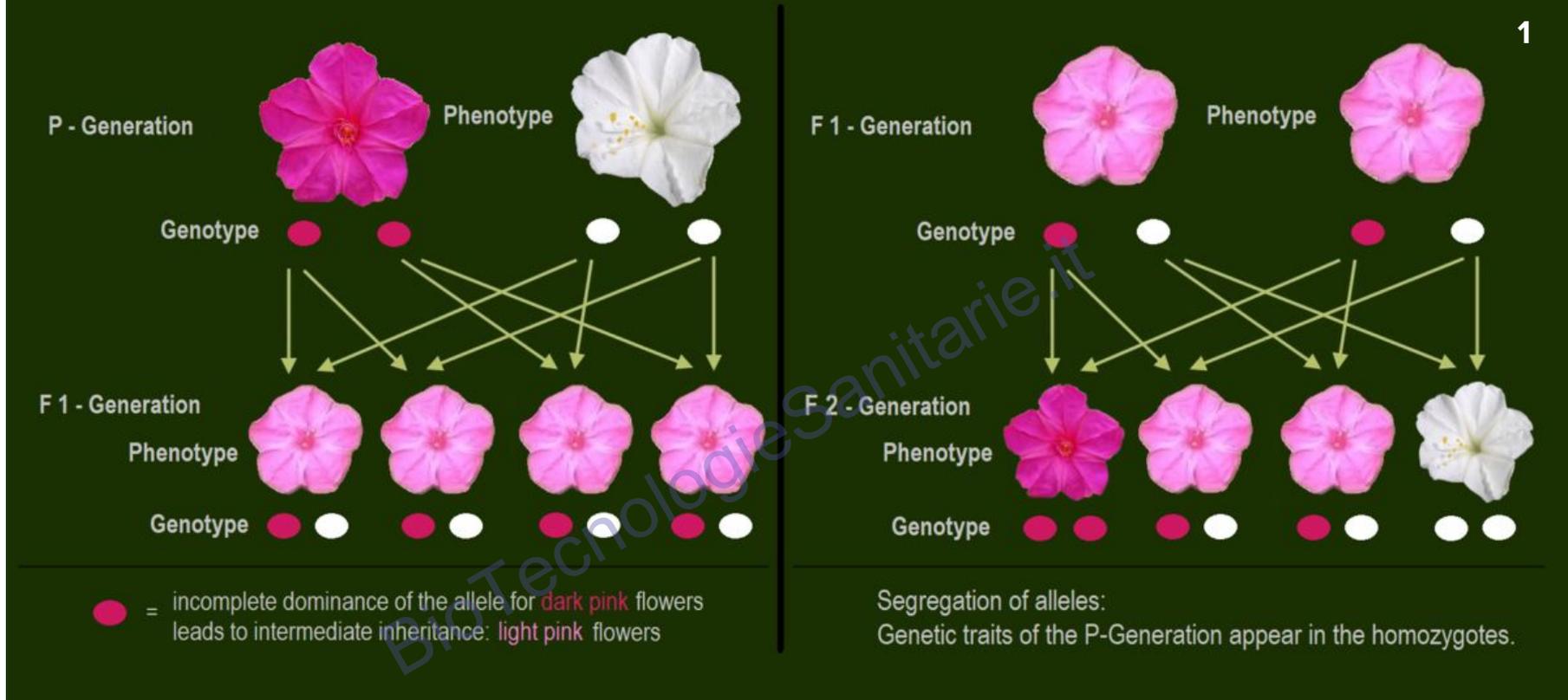
Nell'**uomo** la struttura dei capelli lisci, ondulati e ricci.

Dominanza incompleta



Prendiamo in considerazione il colore dei fiori delle belle di notte e valutiamo i risultati seguendo lo schema degli incroci concepito da Mendel. La generazione parentale presenta fenotipo rosso e fenotipo bianco. La generazione F₁ ha esemplari tutti rosa.

Dominanza incompleta



Procedendo con l'autoimpollinazione degli individui della prima generazione, nella generazione F_2 compaiono nuovamente i due fenotipi parentali oltre al fenotipo rosa secondo la proporzione **1 rosso : 2 rosa : 1 bianco**

Interazioni tra alleli: dominanza incompleta

La cosa non può essere spiegata semplicemente con il modello del mescolamento, teoria in voga ai tempi di Mendel. Se i caratteri si mescolassero come nella tavolozza di un pittore i fenotipi parentali non potrebbero riemergere nella seconda generazione.

L'unica spiegazione possibile è che l'allele per il colore rosso non sia caratterizzato da una dominanza completa.

In natura la situazione è molto frequente.

Interazioni tra alleli: dominanza incompleta

Se volessimo costruire un quadrato di Punnet per evidenziare i relativi genotipi si potrebbe utilizzare C^R per indicare il colore rosso e C^B per il bianco.

I genotipi parentali risultano $C^R C^R$ e $C^B C^B$

Di lato la generazione F_1 , a fiori rosa

	C^R	C^R
C^B	$C^R C^B$	$C^R C^B$
C^B	$C^R C^B$	$C^R C^B$

Il quadrato potrebbe essere ridotto visto che i due alleli parentali sono esattamente uguali.

Interazioni tra alleli: dominanza incompleta

Ora incrociamo due individui della generazione F_1 ($C^R C^B$).

Ognuno formerà il 50% dei gameti con l'allele C^R e il 50% con l'altro allele C^B .

Appaiono molto chiaramente i genotipi che determinano i diversi fenotipi: 1 rosso, 2 rosa e 1 bianco.

	C^R	C^B
C^R	$C^R C^R$	$C^R C^B$
C^B	$C^R C^B$	$C^B C^B$

INTERAZIONI TRA ALLELI

Poliallelia e codominanza

Interazioni tra alleli: codominanza

Si intuisce subito il significato di **codominanza**. I due alleli in gioco codificano per proteine che sono entrambe funzionali anche se con proprietà diverse. Quindi il fenotipo sarà la somma dell'espressione dei due alleli o per meglio dire l'eterozigote mostra entrambi i fenotipi.

Potremmo anche spiegare la codominanza come il fatto che non esiste un allele dominante e un allele recessivo.

Interazioni tra alleli: codominanza Short Horn

Un caso tipico di codominanza è quello dei bovini **Short Horn**, dal mantello roano.

Il gene che codifica per l'enzima che determina il colore del pelo ha due diversi alleli, uno per il pelo rosso e uno per il pelo bianco. Il primo non domina sul secondo e viceversa. Nella foto un toro Short Horn derivato dall'incrocio tra un individuo a pelo rosso e un individuo a pelo bianco.



Interazioni tra alleli: codominanza Short Horn

Riflettiamo ora sui possibili incroci come ci ha insegnato Mendel. Cominciamo con l'incrocio tra due omozigoti.

Per la codominanza la soluzione migliore è indicare i due alleli con una lettera maiuscola diversa. In questo caso indichiamo il pelo rosso con **R** e il pelo bianco con **B**.

RR X BB

La prima generazione F_1 sarà formata da individui con genotipo **RB**. Gli alleli sono entrambi presenti e si esprimono nel fenotipo. Il risultato è un eterozigote, un bovino pezzato rosso-bianco come quello della foto della slide precedente.

Interazioni tra alleli: codominanza Short Horn

Il fenotipo della generazione F_1 non è intermedio come abbiamo visto nella dominanza incompleta ma presenta caratteri di entrambi i genitori.

Il quadrato di Punnet di lato mette in evidenza ciò che succede quando si incrociano due individui della F_1 . Non c'è la distribuzione mendeliana 3:1 ma un mantello rosso, due roani e uno bianco.

	R	B
R	RR	RB
B	RB	BB

Interazioni tra alleli: poliallelia

Spesso la codominanza è associata alla **poliallelia**.

La **poliallelia** o **allelia multipla** è molto frequente nei geni e consiste nel fatto che un gene esiste in più di due forme alleliche anche se poi nel genotipo gli alleli sono sempre in coppia.

Anche in questo caso le leggi mendeliane non sono valide perché l'eterozigote ha il fenotipo di entrambi gli omozigoti. In genere si affronta l'argomento subito con i gruppi sanguigni ma io preferisco iniziare con altri esempi di sola poliallelia.

Interazioni tra alleli. Poliallelia: mantello dei conigli

Il colore del mantello dei conigli è legato a quattro alleli; la **serie allelica** è:

- **C** → colore uniforme
- **C^{ch}** → mantello cincillà, ha un difetto di pigmentazione
- **C^h** → mantello himalayano, il mantello è pigmentato solo in certe aree perché l'allele è condizionale temperatura-sensibile in quanto l'enzima che codifica funziona solo alle basse temperature e quindi sono pigmentate le aree più fredde del corpo (analogia situazione nei gatti siamesi)
- **c** → mantello albino, con mancanza totale di pigmentazione

La gerarchia della dominanza è: **C > C^{ch} > C^h > c**

Nella slide successiva un disegno descrive i quattro tipi di mantello.

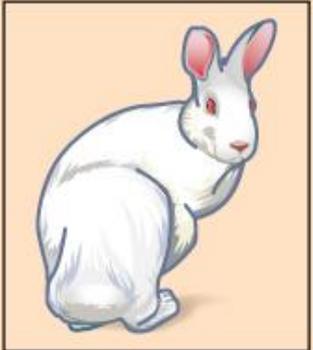
Allele

C	C^{ch}	c^h	c
-----	----------	-------	-----

Genotype

CC	$C^{ch}C^{ch}$	c^hc^h	cc
------	----------------	----------	------

Phenotype

<p>WILD TYPE: Brown fur</p>	<p>CHINCHILLA: Black-tipped white fur</p>	<p>HIMALAYAN: White fur with black paws, nose, ears, tail</p>	<p>ALBINO: White fur</p>
			

Poliallelia: colore dell'occhio in *Drosophila*

La ***Drosophila melanogaster*** (il moscerino della frutta) è stato da sempre un ottimo soggetto di studio per i genetisti. Innanzi tutto perché facilmente recuperabile e poi perché molti caratteri ereditari sono stati attentamente studiati e hanno contribuito a scoperte fondamentali nel campo della genetica.

Uno di questi caratteri è il colore degli occhi dovuto al gene *white* con una serie allelica presentata nella slide successiva.

Poliallelia: colore dell'occhio in *Drosophila*

- w^+ → colore normale rosso
- w → allele mutato, recessivo, determina la depigmentazione
- w^c → cherry, con colore intermedio come i successivi
- w^e → eosin
- w^a → apricot

La gerarchia della dominanza vede tutti dominanti rispetto a w e w^+ dominare su tutti.



Drosophila melanogaster

Poliallelia: gli enzimi CYP

In tossicologia e in farmacologia sono ben noti gli **enzimi CYP** (monossigenasi citocromo P450 dipendenti). Si tratta di **molecole** presenti sulla membrana cellulare di mitocondri e reticolo endoplasmatico che hanno il compito di trasferire elettroni da un **livello energetico più alto ad uno più basso**. In buona sostanza non fanno altro che catalizzare l'ossidazione di composti di scarto del metabolismo oppure di sostanze estranee considerate xenobiotici, cioè non facenti parte del normale metabolismo e come tali da eliminare.

Poliallelia: gli enzimi CYP

È chiaro che giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo delle sostanze endogene ed esogene di un individuo ma la loro funzionalità può variare tra gli individui di una popolazione perché i geni che codificano per queste proteine manifestano il fenomeno della allelia multipla. Quando in una popolazione si verificano situazioni di poliallelia per lo stesso gene con una frequenza maggiore dell'1% si parla di **polimorfismi**. Questo fenomeno spiega, ad esempio, come mai un farmaco ben tollerato dalla maggioranza della popolazione possa causare problemi ad alcuni.

Poliallelia: complesso maggiore di istocompatibilità

Un altro esempio molto significativo di poliallelia e di polimorfismi nell'ambito della popolazione è il **sistema maggiore di istocompatibilità**. Si tratta di molecole presenti sulle membrane delle cellule di tutti i tessuti. Sono coinvolte, ad esempio, nei trapianti perché determinano il rigetto quando i tessuti o gli organi trapiantati non sono immunologicamente compatibili con chi li riceve. In altre parole si verifica il rigetto se le analoghe molecole sul tessuto del donatore sono diverse da quelle del ricevente.

Poliallelia: complesso maggiore di istocompatibilità

Se dovessimo generalizzare potremmo dire che le molecole in questione permettono di riconoscere tra il **self** e il **non self**.

Altro ruolo fondamentale lo hanno nella risposta immunitaria.

Infatti i macrofagi dopo aver inglobato, frammentato e trasformato specifici antigeni proteici li associano alle molecole del sistema maggiore di istocompatibilità e presentano il tutto sulla loro superficie. In questo modo consentono ai linfociti T di riconoscere gli antigeni proteici e di avviare il meccanismo di difesa immunitario nei confronti di quell'antigene.

Poliallelia: complesso maggiore di istocompatibilità

Le molecole di cui abbiamo parlato finora sono codificate da un gruppo di geni ad alto polimorfismo noto come **complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)**.

Nell'uomo si parla in maniera più specifica di **complesso HLA** (Human Leukocyte Antigen) perché è stato **individuato per la prima volta nei globuli bianchi**.

Poliallelia: complesso maggiore di istocompatibilità

Il gruppo di geni è collocato nel braccio corto del cromosoma 6 e sono così vicini che vengono ereditati tutti insieme come un unico gene. Ogni gene presenta il fenomeno dell'allelia multipla. Gli alleli di ogni gene sono codominanti.

La regione codificante per le proteine MHC è sicuramente la più polimorfica del genoma umano. Sono centinaia le varianti alleliche ma in un singolo individuo non se ne riscontrano mai più di una ventina. Alle proteine MHC è ovviamente associata l'aumentata o diminuita resistenza alle infezioni.

Poliallelia e codominanza: i gruppi sanguigni

L'esame del complesso MHC ci ha consentito di introdurre poliallelia e codominanza. Affronteremo ora questa interazione tra alleli nei gruppi sanguigni; l'esempio più intuitivo per capire fino in fondo in che cosa consiste.

Intanto cos'è il **gruppo sanguigno**? è una delle caratteristiche biometriche e genetiche di un individuo e viene classificato in base alla presenza o assenza di antigeni sulla superficie dei globuli rossi.

Poliallelia e codominanza: i gruppi sanguigni

L'**ISBT** (International Society of Blood Transfusion) riconosce 43 sistemi diversi di classificazione dei gruppi sanguigni. È notizia di questi giorni (ottobre 2022) della scoperta di un nuovo sottogruppo del sistema Er, noto da una quarantina di anni. La morte di due neonati ha incoraggiato alcuni studiosi ad indagare in modo specifico su questo sistema in modo da poter evitare drammi analoghi nel futuro.

Tutti noi conosciamo il sistema AB0, il primo ad essere scoperto nel 1901 da Karl Landsteiner.

Poliallelia e codominanza: i gruppi sanguigni

Il personale sanitario viene ben istruito sulle modalità di trasfusione per la presenza degli antigeni sui globuli rossi. Una trasfusione non corretta può avere conseguenze molto serie, anche mortali. Ma la preoccupazione di medici ed infermieri è legata per lo più al sistema ABO, di gran lunga il più importante, di cui si conosce l'impatto clinico. Da questo punto di vista poco o nulla si sa, invece, sugli altri sistemi.

Da qui l'importanza che la ricerca continui.

Poliallelia e codominanza: sistema AB0

Esaminiamo ora il sistema AB0 a partire dalla poliallelia e dalla codominanza.

Cominciamo dagli alleli.

Sono tre e si indicano in questo modo:

- $I^A \searrow$ I^A non domina su I^B e I^B non domina su I^A
- $I^B \nearrow$ Quindi sono codominanti.
- i Sia I^A che I^B dominano su i

Poliallelia e codominanza: sistema ABO

Gli alleli I^A e I^B contengono le informazioni per sintetizzare enzimi (**glicosiltransferasi**) che catalizzano il trasferimento di monosaccaridi su lipidi e proteine ancorate alla membrana cellulare dei globuli rossi.

In questo modo si formano gli **antigeni A e B**.

Al contrario l'allele i , recessivo per una delezione, codifica per un enzima non funzionante. Quindi i globuli rossi non espongono l'antigene di questo gene che viene detto amorfo.

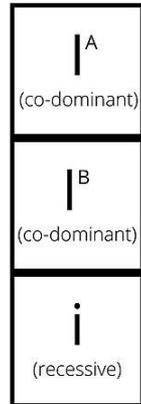
Poliallelia e codominanza: sistema ABO

L'immagine di lato riprende gli alleli che abbiamo appena esaminato (a destra).
 In alto a sinistra propone un quadrato di Punnett in cui vengono valutati i possibili incroci tra i tre alleli. In ogni casella sotto al genotipo viene riportato il fenotipo cioè il gruppo sanguigno.
 In basso a sinistra la tabella riassume i gruppi sanguigni con i relativi genotipi.

	I^A	I^B	i
I^A	$I^A I^A$ A	$I^A I^B$ AB	$I^A i$ A
I^B	$I^B I^A$ AB	$I^B I^B$ B	$I^B i$ B
i	$i I^A$ A	$i I^B$ B	$i i$ O

phenotype (blood type)	genotype
Type A	$I^A I^A$ $I^A i$
Type B	$I^B I^B$ $I^B i$
Type AB	$I^B I^A$
Type O	$i i$

5
Blood Type Alleles:



Poliallelia e codominanza: sistema ABO

Quindi, riassumendo, i **3 alleli** danno origine a:

- **6 genotipi** (di cui 3 omozigoti e 3 eterozigoti)
- **4 fenotipi** cioè i gruppi sanguigni **A**, **B**, **AB** e **O**.

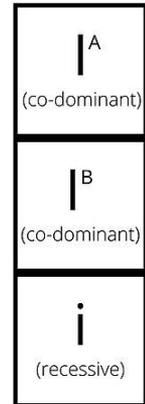
Ora però è necessario capire perché è importante conoscere il nostro gruppo sanguigno in relazione ad eventuali trasfusioni.

	I^A	I^B	i
I^A	$I^A I^A$ A	$I^A I^B$ AB	$I^A i$ A
I^B	$I^B I^A$ AB	$I^B I^B$ B	$I^B i$ B
i	$i I^A$ A	$i I^B$ B	$i i$ O

phenotype (blood type)	genotype
Type A	$I^A I^A$ $I^A i$
Type B	$I^B I^B$ $I^B i$
Type AB	$I^B I^A$
Type O	$i i$

5

Blood Type Alleles:



Poliallelia e codominanza: sistema ABO

6

L'immagine di lato è il diagramma dei gruppi sanguigni che fanno parte del sistema ABO.

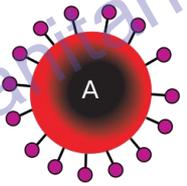
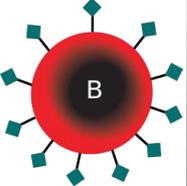
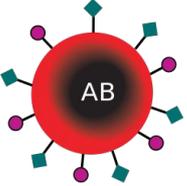
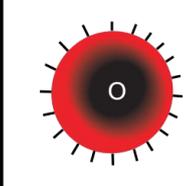
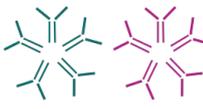
La prima riga mostra i tipi di globuli rossi.

Un individuo di gruppo A ha sulla superficie dei globuli rossi l'antigene A.

Chi ha il gruppo B avrà gli antigeni B.

Nel gruppo AB sono presenti entrambi gli antigeni perché, essendo gli alleli

responsabili codominanti, il fenotipo è l'espressione di entrambi. Il gruppo 0 è privo di antigeni perché ha un genotipo omozigote recessivo.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipi di GLOBULI ROSSI				
Anticorpi presenti	 Anti-B	 Anti-A	Nessuno	 Anti-A e Anti-B
Antigeni presenti	 A	 B	 A e B	Nessuno

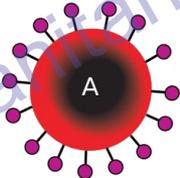
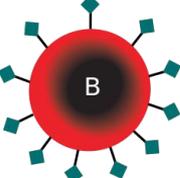
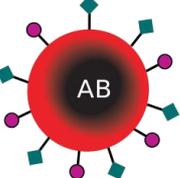
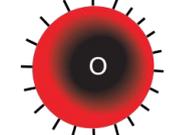
Poliallelia e codominanza: sistema ABO

6

Ora passiamo alla seconda riga dove sono riportati gli anticorpi.

Sui globuli rossi sono presenti gli antigeni, nel siero ci sono degli anticorpi associati.

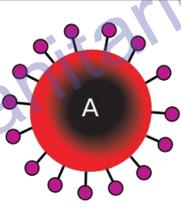
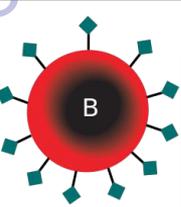
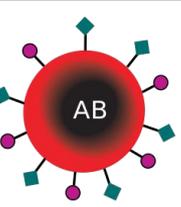
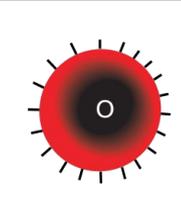
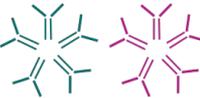
Non possono essere anticorpi diretti verso gli antigeni sugli eritrociti in quanto una situazione del genere provocherebbe l'agglutinazione dei globuli rossi. Ecco perché nel gruppo A troviamo gli anticorpi anti-B e nel sangue di tipo B abbiamo gli anticorpi anti-A. Gli individui di gruppo AB non possono avere nessuno di questi anticorpi e quelli di gruppo 0 entrambi.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipi di GLOBULI ROSSI				
Anticorpi presenti	 Anti-B	 Anti-A	Nessuno	 Anti-A e Anti-B
Antigeni presenti	 A	 B	 A e B	Nessuno

Poliallelia e codominanza: sistema ABO

6

Qual è la conseguenza di quanto appena descritto? Quando è necessaria una **trasfusione** è importante che il ricevente non abbia nel suo siero anticorpi contro gli antigeni di superficie dei globuli rossi del donatore.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipi di GLOBULI ROSSI				
Anticorpi presenti	 Anti-B	 Anti-A	Nessuno	 Anti-A e Anti-B
Antigeni presenti	 A	 B	 A e B	Nessuno

Poliallelia e codominanza: sistema ABO

Quindi prima di una trasfusione oltre ad accertare il gruppo sanguigno del ricevente le banche del sangue effettuano un test (**tipizzazione**) per verificare la compatibilità crociata tra il sangue del donatore e il sangue del ricevente.

Inoltre va sottolineato che le attuali conoscenze sugli altri numerosi sistemi di gruppi sanguigni fanno ritenere superati i concetti di donatore universale (individui di gruppo 0) e di ricevente universale (individui di gruppo AB) di cui si parlava negli anni passati.

Qualche curiosità: perché ci sono gli anticorpi anti-B nel siero di un individuo con gruppo sanguigno A?

Nel siero di ciascuno di noi sono presenti numerosissimi anticorpi indotti dall'ingresso nell'organismo di altrettanti antigeni.

Ovviamente chi presenta antigeni di tipo A sulla superficie dei suoi globuli rossi non potrà avere nel siero anticorpi anti-A ma solo anticorpi anti-B. Infatti se avesse anticorpi anti-A questi agglutinerebbero le emazie. L'agglutinazione formerebbe ammassi di eritrociti con ovvie conseguenze.

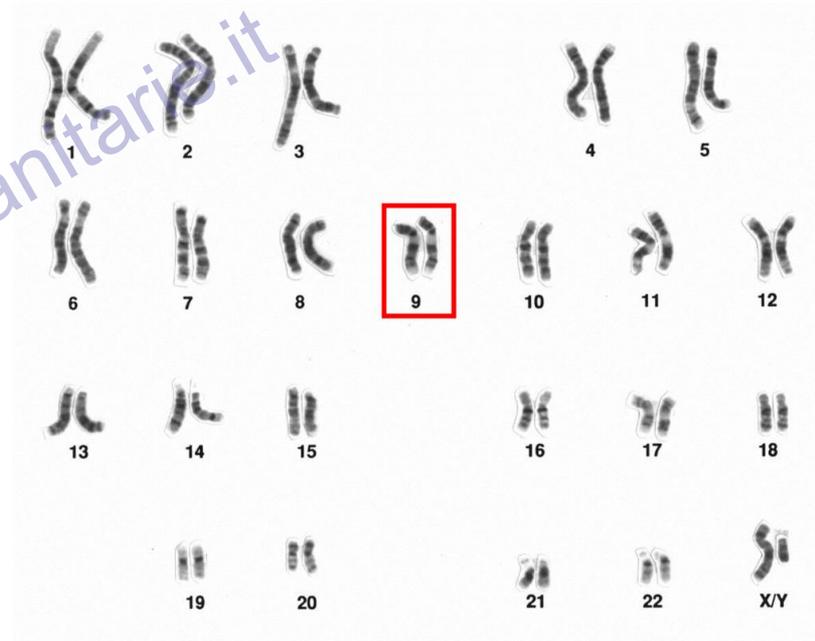
Gli anticorpi anti-A e anti-B (**agglutinine**) non sono indotti da nessuno stimolo antigenico e sono presenti nel siero fin dalla nascita.

Poliallelia e codominanza: sistema AB0

7

Prima di chiudere definitivamente l'argomento sul sistema AB0 vediamo qual è la localizzazione del gene che determina il gruppo sanguigno nel sistema AB0.

Il cariotipo di lato, di un individuo maschio, evidenzia la **coppia 9**. Il gene in questione è presente nel braccio lungo di ciascun cromosoma.



52

INTERAZIONI TRA ALLELI

Facciamo il punto!

BioTechnologySanitarie.it

Interazione tra alleli: facciamo il punto!

L'esame delle varie forme di relazioni alleliche, dalla dominanza incompleta alla codominanza e alla poliallelia, ci porta a chiarire il rapporto tra dominanza e recessività.

Intanto abbiamo appurato che:

- nella **dominanza completa** i fenotipi dell'omozigote e dell'eterozigote sono indistinguibili;
- nella **dominanza incompleta** i fenotipi dell'omozigote e dell'eterozigote sono distinguibili;
- nella **codominanza** entrambi gli alleli sono espressi nel fenotipo.

Interazione tra alleli: facciamo il punto!

Altro punto fondamentale nel rapporto dominanza/recessività è che sia nella dominanza completa che in quella incompleta l'allele recessivo non codifica un prodotto funzionale.

Non è l'allele dominante a inibire l'attività dell'allele recessivo.

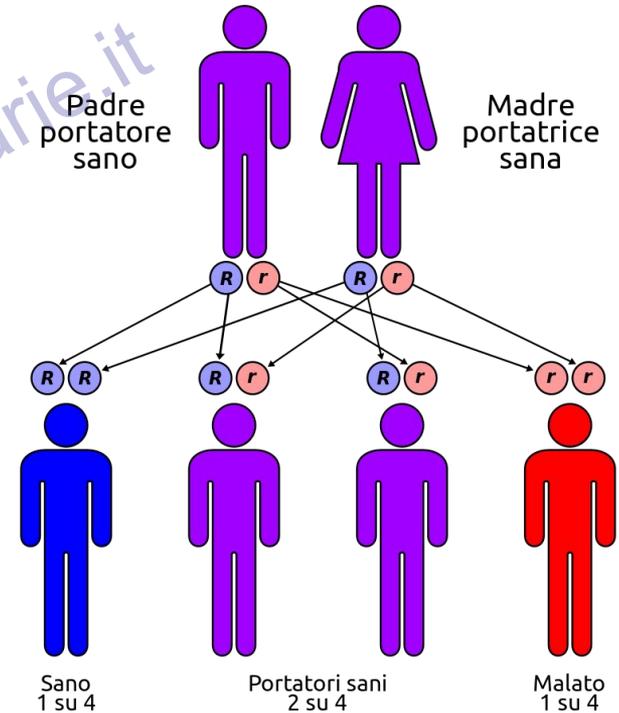
L'allele dominante codifica un prodotto funzionale ma qual è il livello di funzionalità se c'è un allele recessivo?

Proviamo a capire meglio la situazione facendo riferimento alla malattia di Tay-Sachs.

Interazione tra alleli: malattia di Tay-Sachs

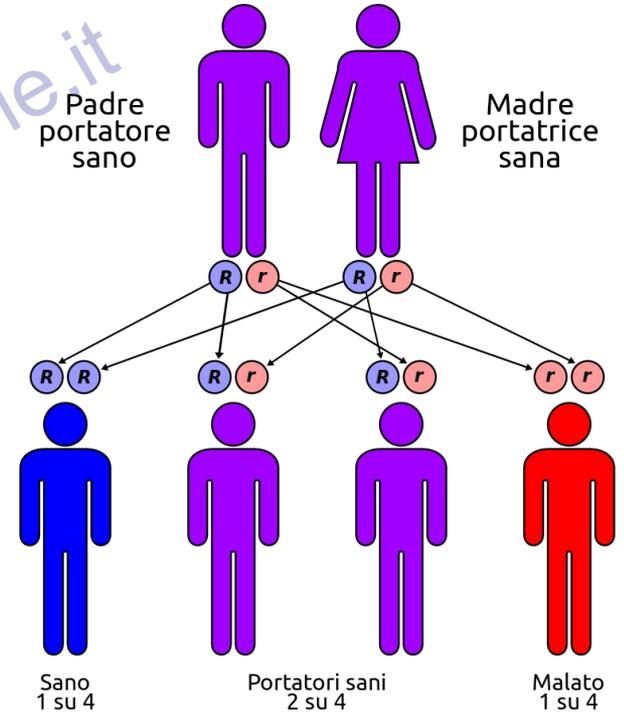
La **malattia di Tay-Sachs** è una patologia genetica autosomica recessiva dovuta alla mutazione del gene HEXA, situato sul braccio lungo della coppia di cromosomi 15. L'albero genealogico di lato evidenzia la trasmissione alla prole da due genitori portatori sani.

Il gene HEXA ha un ruolo fondamentale nel metabolismo perché ha le informazioni necessarie per la sintesi di un enzima.



Interazione tra alleli: malattia di Tay-Sachs

Si tratta dell'enzima **esosaminidasi A** che degrada i gangliosidi GM2 nel sistema nervoso centrale. Il deficit dell'enzima porta all'accumulo di questi gangliosidi nei lisosomi cellulari con conseguenti gravi fenomeni di tossicità che si evidenziano fin dai primi mesi di vita (perdita dell'udito, ipotonia, ritardo psicomotorio, deficienza e morte).



Interazione tra alleli: malattia di Tay-Sachs

La malattia come abbiamo detto si presenta solo negli omozigoti recessivi. Indicando con E il gene HEXA i tre genotipi coinvolti sono:

- EE → omozigote dominante, individuo sano con attività enzimatica al 100%;
- Ee → eterozigote, portatore sano, con attività enzimatica al 50% dovuta alla quantità enzimatica ridotta (non c'è l'apporto dell'allele recessivo);
- ee → omozigote recessivo, individuo malato con deficit di produzione dell'enzima.

Interazione tra alleli: malattia di Tay-Sachs

In altre parole per capire meglio il rapporto dominanza/recessività bisogna valutare a quale livello viene esaminato il fenotipo.

Il caso di una malattia in cui sono coinvolte biomolecole essenziali per un corretto metabolismo necessita di un ulteriore approfondimento e non è subito evidente come il fenotipo legato al colore dei fiori.

Nella malattia di Tay-Sachs se si valuta il fenotipo dal punto di vista dell'organismo si può parlare di dominanza completa ma se si guarda il livello biochimico la dominanza diventa incompleta.

Interazione tra alleli: sovradominanza o eterosi

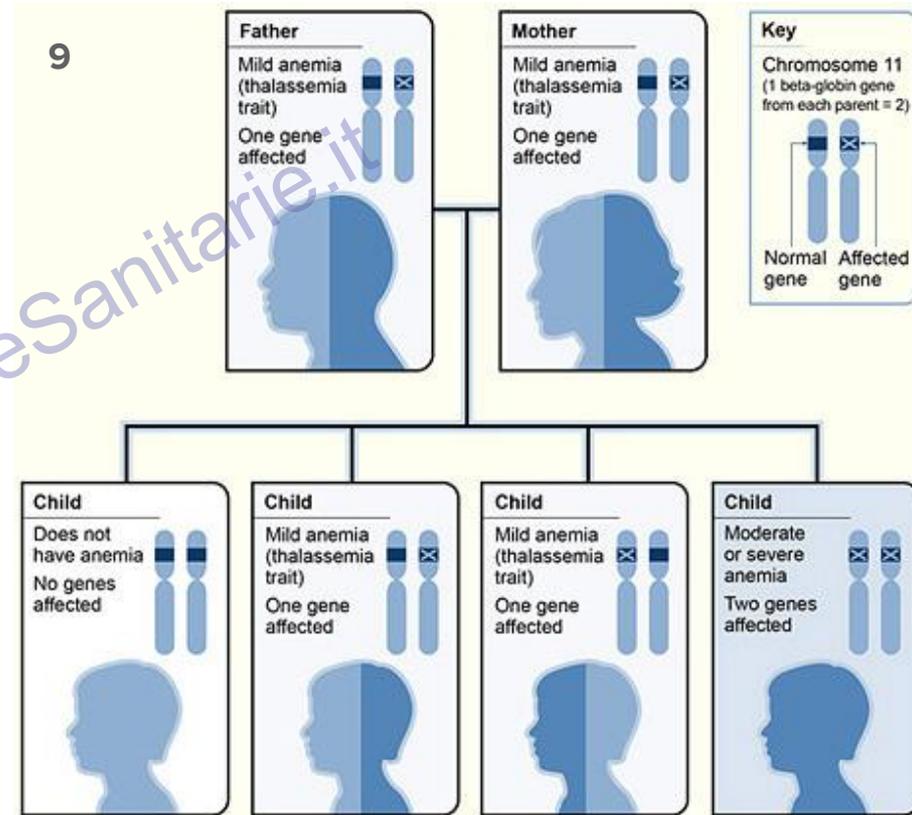
Sempre a proposito del rapporto tra dominanza e recessività è stato osservato che in qualche caso negli ibridi, derivati dall'incrocio di due omozigoti, l'allele dominante ha un effetto maggiore rispetto a quello che presenta nello stato di omozigosi. Quindi il fenotipo risulta migliorato rispetto agli omozigoti.

Questo fenomeno viene chiamato **sovradominanza** o **eterosi**.

Un esempio tipico di eterosi la troviamo nell'anemia mediterranea, malattia genetica autosomica recessiva. Vediamo perché.

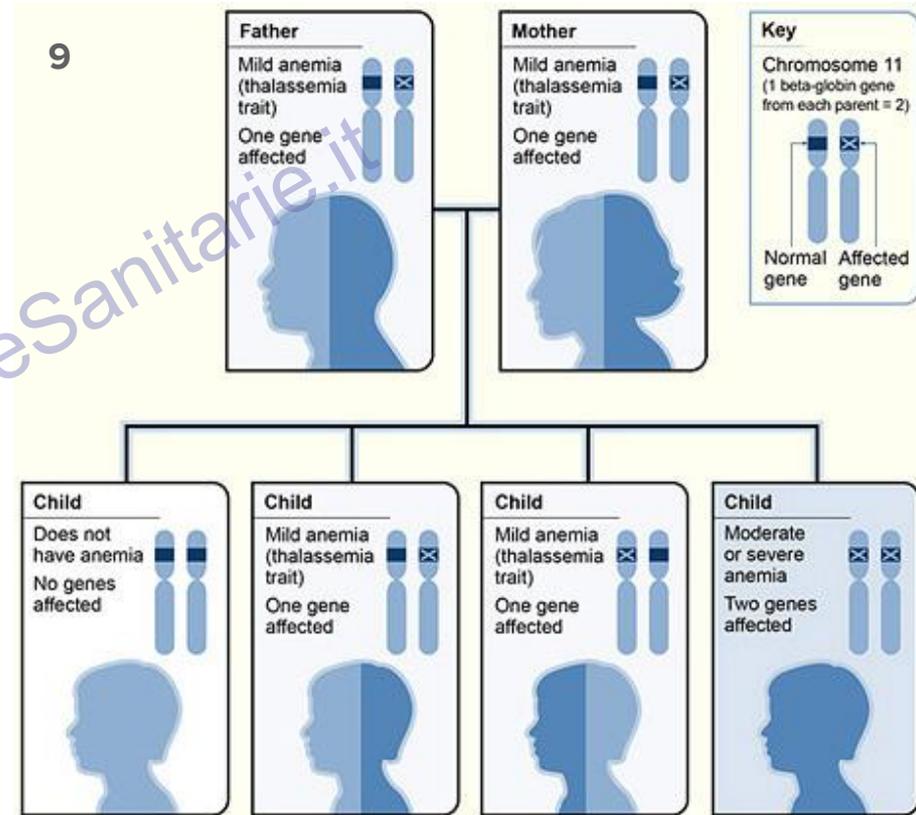
Interazione tra alleli: sovradominanza o eterosi

L'anemia mediterranea o **beta-talassemia** è una malattia genetica dovuta alla mutazione dei geni (collocati sul cromosoma 11) che codificano per le catene beta dell'emoglobina. La patologia quindi provoca carenza di emoglobina e distruzione precoce dei globuli rossi. Di conseguenza tessuti e organi vengono poco ossigenati.



Interazione tra alleli: sovradominanza o eterosi

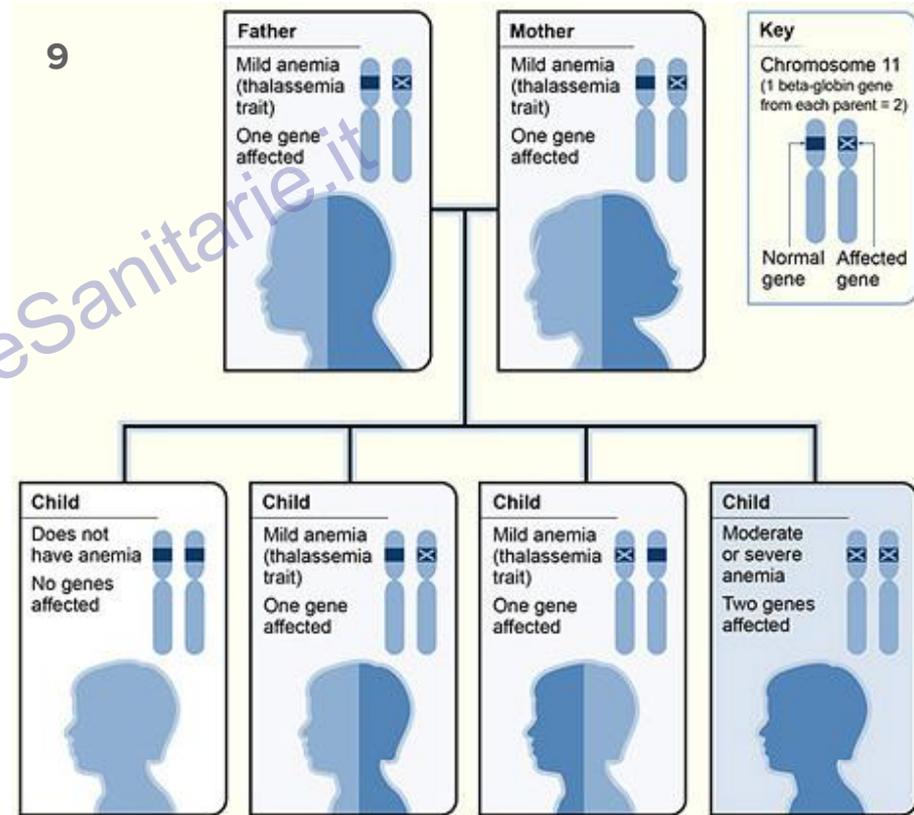
Esistono diverse forme di talassemia. L'omozigote recessivo (ultimo figlio a destra) che ha ricevuto da entrambi i genitori eterozigoti l'allele recessivo soffre di una forma decisamente più grave (**major**) che si manifesta fin dai primi anni di vita con grave anemia, scarsa crescita e anomalie scheletriche. Chi ne è affetto deve essere sottoposto per tutta la vita a regolari trasfusioni.



Interazione tra alleli: sovradominanza o eterosi

Gli eterozigoti invece (come i due genitori nell'immagine di lato) sono considerati portatori sani. Possono essere monitorati se presentano forme di anemia ma l'evoluzione della patologia (**minor**) non è paragonabile alla forma major.

Ecco quindi un caso in cui l'eterozigote ha un fenotipo migliorato rispetto all'omozigote.



Interazione tra alleli: sovradominanza o eterosi

Esempi di **eterosi** si trovano soprattutto in campo agricolo e zootecnico.

Ancora prima di conoscere le leggi di Mendel si sapeva che alcune **piante ibride** (mais, melanzane, cetrioli ...) garantiscono maggiore resistenza alle malattie e raccolti quantitativamente e qualitativamente migliori.

Gli allevatori incrociano **razze pure da carne** da molto tempo per ottenere animali di maggiore valore economico per la qualità e la quantità di carne prodotta.

Interazione tra alleli: penetranza

Tutti gli esempi riportati in questa presentazione, a partire dal caso della dominanza incompleta, sono eccezioni alle modalità di trasmissione dei caratteri ereditari secondo lo schema mendeliano e sono tutte conseguenza delle interazioni tra alleli.

Per completare l'elenco rimane ancora una situazione particolare da esaminare. Quando si studiano le malattie monogeniche autosomiche dominanti uno dei primi esempi che si fa è la **polidattilia**, cioè la presenza nei soggetti portatori dell'allele dominante mutato di un numero di dita delle mani o dei piedi maggiore rispetto alla norma.

Interazione tra alleli: penetranza

Se si va a guardare la definizione della patologia si legge che è a **penetranza incompleta**. Cosa vuol dire? che non è detto che tutti gli individui che presentano l'allele dominante abbiano il fenotipo atteso cioè l'anomalia del numero delle dita.

Altro esempio di patologia autosomica dominante è il **cancro al seno** dovuto alla mutazione del gene BRCA. Le donne che presentano questa anomalia genetica hanno una probabilità di sviluppare la neoplasia dell'80%. Significa che la penetranza di questa condizione è l'80%. Il dato è indicativo di una penetranza incompleta.

Interazione tra alleli: penetranza

Quindi come possiamo definire la penetranza?

Come la **capacità di un gene di manifestarsi negli individui che lo presentano.**

In altri termini, **dato un genotipo, la penetranza indica la frequenza con cui si manifesta il fenotipo all'interno di una popolazione.**

Nel caso della polidattilia o del cancro al seno la penetranza incompleta ci dà la misura della percentuale di individui eterozigoti in cui si esprime nel fenotipo l'allele recessivo.

Interazione tra alleli: penetranza

Altro termine da ricordare l'**espressività** che è sempre legato alla penetranza.

Rimaniamo sulla polidattilia. Si dice che l'individuo affetto mostra un'**alta espressività** se ha più dita aggiuntive. L'espressività è bassa se il dito aggiuntivo è solo uno.

L'**espressività è variabile**, come in questa patologia, quando individui che presentano lo stesso genotipo manifestano fenotipi diversi. La spiegazione sta nel fatto che in alcuni eterozigoti si può esprimere l'allele recessivo oppure che l'allele dominante non riesce a prevalere sul recessivo. Ma qual è la spiegazione molecolare?

Penetranza ed espressività: spiegazione molecolare

L'allele dominante contiene le informazioni per sintetizzare una proteina specifica ma può capitare che la proteina non sia pienamente funzionale, come abbiamo visto nelle ultime slide.

Questo avviene non per mutazione/i a carico del gene ma per **influenze dell'ambiente** o per **la presenza di geni modificatori** che codificano altre molecole proteiche con il compito di controbilanciare l'effetto di quella relativa all'allele dominante.

Interazione tra alleli: penetranza ed espressività

Riassumendo ciò che abbiamo visto circa la penetranza e l'espressività in relazione alle malattie genetiche potremmo schematizzare il tutto in questo modo:

- **penetranza incompleta** → non tutti i soggetti eterozigoti manifestano la malattia
- **espressività variabile** → la manifestazione della patologia può avere una scala di gravità

Insomma, i meccanismi di trasmissione dei caratteri ereditari non sono così semplici come supponeva Mendel. E l'elenco non finisce qui.

INTERAZIONI TRA GENI

BioTechnologieSanitarie.it

Interazione tra geni

Riscoperte le leggi di Mendel nel 1900, gli studi di genetica erano orientati verso il carattere mendeliano. La convinzione era che un gene fosse legato ad un solo carattere o tratto. L'elenco è lunghissimo soprattutto in relazione all'uomo.

Il colore degli occhi e dei capelli, la presenza o assenza di fossetta sul mento, i lobi delle orecchie libere o no, la diversa attaccatura dei capelli, la forma del naso a patata o a punta, la capacità o meno di arrotolare la lingua ... Con il progredire della conoscenza piano piano l'elenco si è assottigliato.

Interazione tra geni

Ora sappiamo che in realtà molti dei fenotipi relativi ai caratteri citati sono il frutto dell'interazione tra più geni, cioè sono **eredità poligeniche**. E come tali, quindi, nella trasmissione generazionale mostrano sensibili eccezioni alle leggi di Mendel.

Esistono anche casi in cui due geni presenti sullo stesso cromosoma interagiscono in modo che gli alleli di uno influenzano l'espressione fenotipica degli alleli dell'altro (**epistasi**).

Per completare il quadro non dobbiamo dimenticare il fatto che diversi caratteri fenotipici sono influenzati da un unico gene (**pleiotropia**).

INTERAZIONI TRA GENI

Epistasi

Interazione tra geni: epistasi

Ci accingiamo a studiare il fenomeno dell'**epistasi** con un esempio pratico sotto gli occhi di tutti: il **colore del pelo nei cani Labrador Retriever**. Esso è sotto il controllo di due geni: **B** ed **E**

- **B** → controlla la produzione di melanina; l'allele dominante produce melanina nera mentre il recessivo melanina marrone



Interazione tra geni: epistasi

- $E \rightarrow$ il gene codifica una proteina che ha il compito di controllare la deposizione della melanina nei peli. In presenza dell'allele dominante E la cosa avviene. Se è presente l'allele recessivo e , non avviene e il mantello assume una colorazione gialla.

Proviamo ora un incrocio diibrido con il quadrato di Punnet come abbiamo imparato a fare in “Genetica classica. Il carattere mendeliano”.



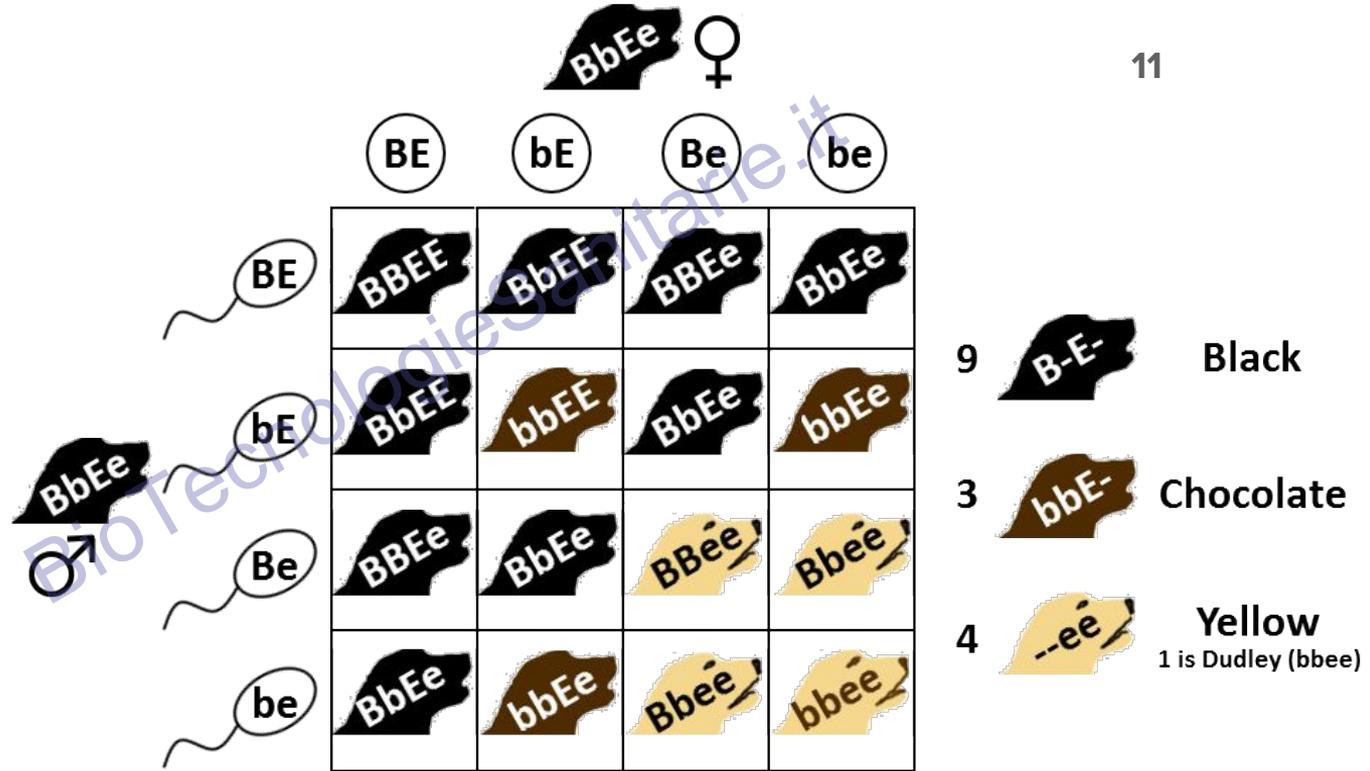
Interazione tra geni: epistasi

Ogni ibrido avrà questo genotipo:

BbEe

Quindi i gameti prodotti nella meiosi saranno di quattro tipi:

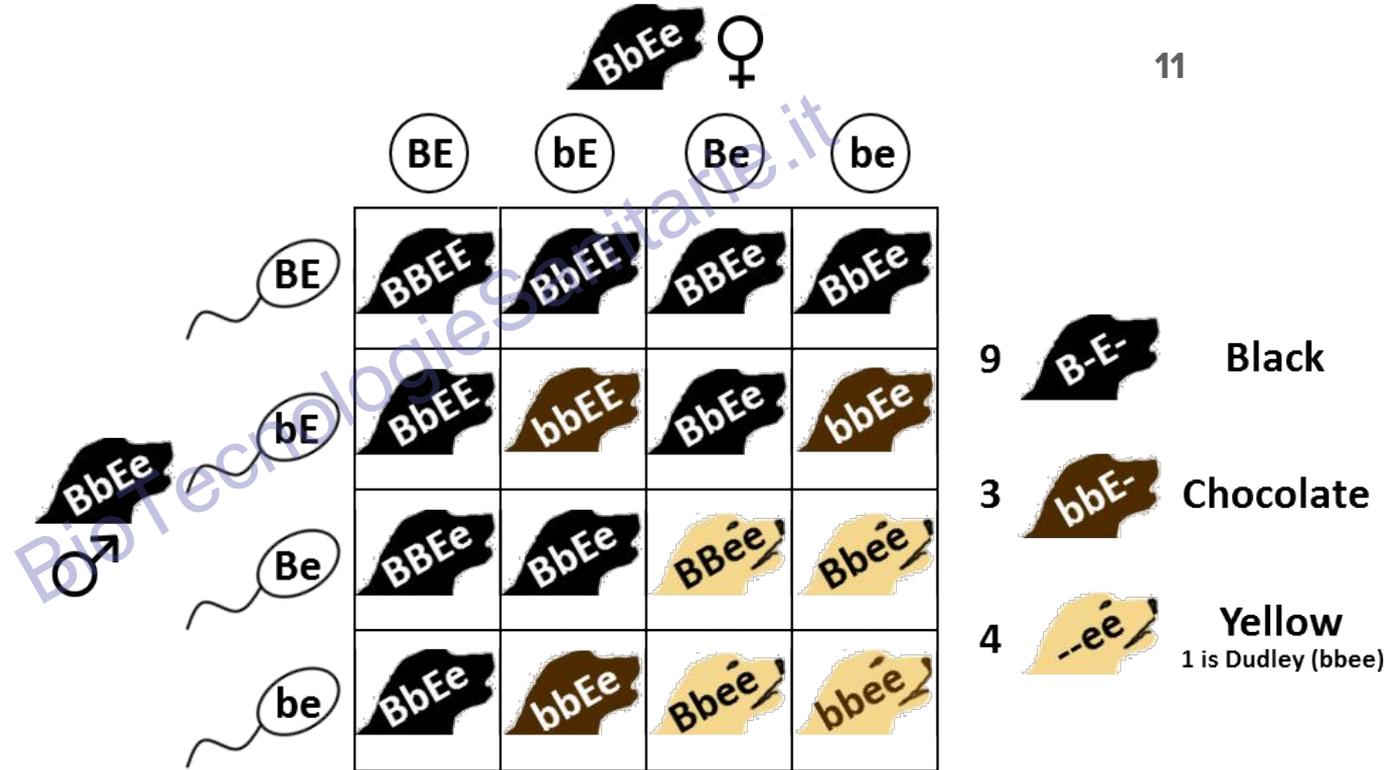
BE, Be, bE, be



Interazione tra geni: epistasi

I risultati dell'incrocio sono facilmente leggibili. Intanto si può notare come non siano rispettate le proporzioni mendeliane. Ci si aspetterebbe una ripartizione 9 : 3 : 3 : 1
Ma in realtà è

9 : 3 : 4



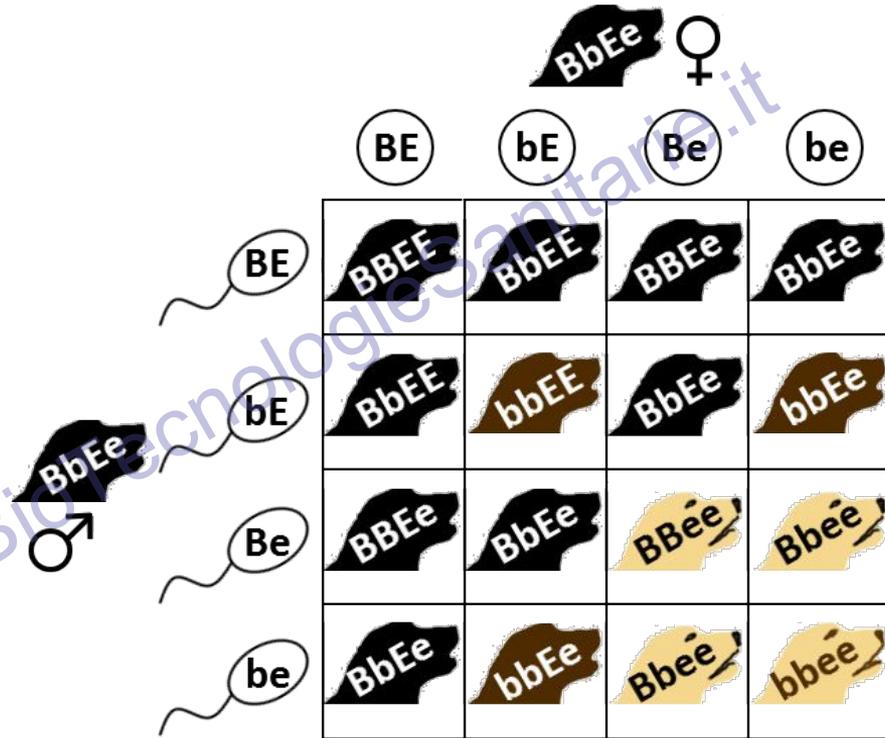
Interazione tra geni: epistasi

I cani **BB** e **Bb** sono neri
e quelli **bb** sono **marroni**
solo se sono associati
agli alleli **EE** o **Ee**.

I cani **ee** sono sempre
gialli.

Si dice che l'**allele**
recessivo e è epistatico
sugli alleli B e b.

Questo è un caso di
epistasi recessiva.



- 11
- 9 **B-E-** Black
- 3 **bbE-** Chocolate
- 4 **--ee** Yellow
1 is Dudley (bb ee)

Interazione tra geni: epistasi

Un altro caso di epistasi riportato da tutti i libri di testo di genetica riguarda il **colore delle zucche**.

Chiamiamo i geni **B** e **G**.

B → colore bianco

G → colore giallo

B è epistatico su G e maschera l'espressione di questi geni che producono il pigmento.

Interazione tra geni: epistasi

Quindi una pianta con **zucche bianche** potrà avere genotipo BBGG, BbGG, BBGg, BbGg, BBgg, Bbgg.

Una pianta con **zucche gialle** deve avere il genotipo con l'allele b recessivo cioè bbGG, bbGg

Una pianta con **zucche verdi** deve essere recessiva bbgg.

Vediamo ora cosa succede se incrociamo una pianta con zucche bianche (BBgg) con una pianta con zucche gialle (bbGG).

Interazione tra geni: epistasi

La generazione F_1 sarà formata da individui con genotipo $BbGg$ e le zucche saranno tutte bianche.

Procediamo all'incrocio tra due individui della prima generazione e usiamo il quadrato di Punnett per visualizzare meglio la situazione.

Intanto i gameti di entrambi gli individui saranno di quattro tipi: BG , Bg , bG , bg .

Il quadrato ci darà complessivamente 16 risultati.

Interazione tra geni: epistasi

	BG	Bg	bG	bg
BG	BBGG 	BBGg 	BbGG 	BbGg 
Bg	BBGg 	BBgg 	BbGg 	Bbgg 
bG	BbGG 	BbGg 	bbGG 	bbGg 
bg	BbGg 	Bbgg 	bbGg 	bbgg 

Qual è il rapporto tra zucche bianche, gialle e verdi?

Interazione tra geni: epistasi

Il rapporto fenotipico, in questo caso di **epistasi dominante**, è

12 : 3 : 1

Molto diverso quindi da quello che si ottiene da un incrocio diibrido (9 : 3 : 3 : 1) se fossero rispettate le leggi di Mendel.

Per completare la presentazione dell'epistasi ricordiamo a questo punto la terminologia esatta: **il gene che maschera l'espressione di un altro gene si chiama epistatico** mentre il gene la cui espressione viene mascherata è definito **ipostatico**.

INTERAZIONI TRA GENI

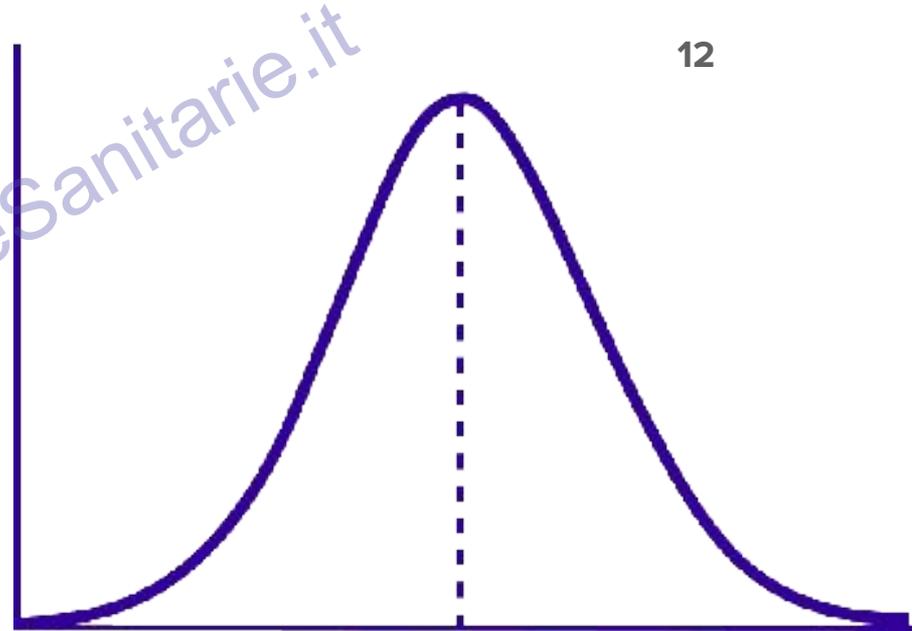
Eredità poligenica

Interazione tra geni: eredità poligenica

Alcuni caratteri dell'uomo come il colore dell'iride, la pigmentazione della pelle o l'altezza dipendono non da un solo gene come si riteneva erroneamente all'inizio degli studi di genetica ma sono il risultato dell'interazione tra più geni (**eredità poligenica**). La stessa cosa vale per tutti i viventi. In realtà la situazione in alcuni di questi casi è più complessa in quanto anche l'ambiente ci mette lo zampino, come vedremo più avanti.

Interazione tra geni: eredità poligenica

A causa del numero di geni coinvolti (per esempio nell'altezza) la distribuzione del carattere nella popolazione viene rappresentato dalla classica **curva a campana** (di lato) il cui apice rappresenta i valori medi.



Interazione tra geni: eredità poligenica

Facciamo qualche esempio.

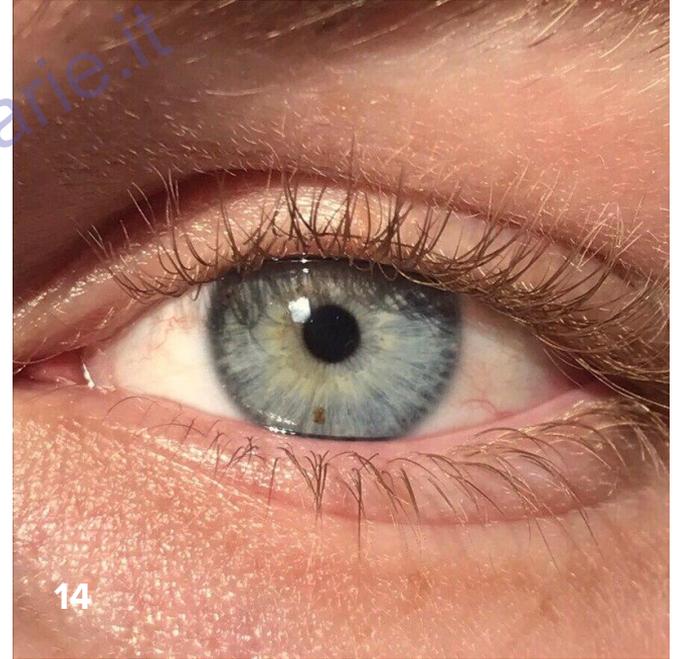
Il colore dei capelli il cui meccanismo non è ancora del tutto chiaro sembrerebbe essere sotto il controllo di almeno 11 geni.

Questo secondo una ricerca del 2011 (1).



Interazione tra geni: eredità poligenica

Anche il colore degli occhi vede la partecipazione di più geni. Non si sa esattamente quanti (forse 16) ma se ne conoscono bene almeno due, entrambi localizzati sul cromosoma 15. Sono OCA2 (associato alla produzione di melanina) e HERC2 (influisce sulla funzione di OCA2, con una specifica mutazione fortemente legata agli occhi azzurri)



Interazione tra geni: eredità poligenica

In tutti i casi di eredità poligenica, come è facile intuire, non vengono rispettati i rapporti fenotipici mendeliani $9 : 3 : 3 : 1$ nei classici incroci.

Anche per questa interazione genica, come abbiamo già visto per l'epistasi, si assiste ad anomalie dei rapporti di segregazione.

INTERAZIONI TRA GENI

Pleiotropia

BioTechnologySanitarie.it

Interazione tra geni: pleiotropia

Pleiotropia. Per capire in modo immediato di che cosa si tratti propongo il caso dei gatti a mantello bianco e con occhi blu che sono anche sordi.

I gatti sempre con mantello bianco ma che presentano un occhio blu e l'altro giallo-arancio sono sordi dal lato dell'occhio blu.

Il responsabile è **un solo gene con effetti fenotipici multipli.**

INTERAZIONE GENI-AMBIENTE

BioTechnologieSanitarie.it

Interazione tra geni e ambiente

L'**interazione geni-ambiente** è molto complessa e avrebbe bisogno di maggiore spazio e tempo rispetto a quanto viene normalmente utilizzato trattando di genetica post-mendeliana. Chi è interessato all'argomento trova una scheda di approfondimento dopo questa presentazione. Mi limiterò, quindi, a proporre due semplici esempi utili a inquadrare questo tipo di interazione.

Interazione tra geni e ambiente

Prima però vorrei ricordare che cos'è il **fenotipo**.

Quando si parla di fenotipo di un organismo non ci si riferisce solo alle caratteristiche morfologiche ma anche a quelle funzionali.

Sul fenotipo, ormai è accertato, non influisce solo l'azione dei geni ma anche l'ambiente. L'ambiente va inteso in senso lato: la dieta, l'attività fisica, le relazioni sociali ...

Interazione tra geni e ambiente: fenilchetonuria

Il primo esempio riguarda una malattia monogenica autosomica recessiva (quindi mendeliana per quanto riguarda i meccanismi di ereditarietà): la **fenilchetonuria**.

Si tratta di una patologia del metabolismo proteico. Chi ne è affetto ha ricevuto sicuramente l'allele mutato da entrambi i genitori che sono portatori sani. La situazione di omozigosi recessiva non consente che venga prodotto l'enzima fenilalanina-idrossilasi.

Interazione tra geni e ambiente: fenilchetonuria

L'enzima fenilalanina-idrossilasi ha il compito di degradare un aminoacido molto diffuso tra gli alimenti e che quindi si introduce nell'organismo attraverso la dieta: la fenilalanina. Una volta degradata, la fenilalanina si trasforma in tirosina che è il precursore della dopamina, un importante neurotrasmettitore. Quindi, se non viene degradata, la fenilalanina si accumula provocando ritardo mentale e altre gravi conseguenze.

Interazione tra geni e ambiente: fenilchetonuria

La fenilchetonuria può essere affrontata con successo modificando la dieta. Basta eliminare gli alimenti contenenti fenilalanina; ma questa decisione deve essere presa il più velocemente possibile. A questo scopo è importante la diagnosi prenatale che consente di stabilire il genotipo di entrambi i genitori e quindi il rischio potenziale che la prole possa essere affetta da tale malattia. Ottimo esempio di come l'ambiente (in questo caso la dieta) possa influenzare l'effetto dei geni.

Interazione tra geni e ambiente: altezza e peso

Gli studi nel campo della genetica post-mendeliana hanno portato a discriminare tra caratteri qualitativi e caratteri quantitativi.

Un esempio di carattere qualitativo può essere il gruppo sanguigno su cui l'ambiente non ha influenza. Caratteri quantitativi sono l'altezza e il peso di un individuo.

Prendiamo in considerazione il carattere altezza. Il figlio di una coppia di statura medio-alta nasce con la probabilità di diventare un adulto alto.

Interazione tra geni e ambiente: altezza e peso

Però molte situazioni ambientali potrebbero incidere negativamente su questa aspettativa. Per esempio la malnutrizione, eventuali malattie, carenza di attività fisica ...

Come si dice in termini genetici non è detto che un genotipo dia luogo ad un'unica traiettoria di sviluppo. L'ambiente interviene ed influenza la traiettoria di sviluppo e potenzialmente potrebbe dare origine a un numero infinito di fenotipi.

Interazione tra geni e ambiente

Non tutto è così semplice come si potrebbe desumere dalla lettura delle leggi di Mendel. In effetti sono pochi i caratteri mendeliani.

I meccanismi della trasmissione ereditaria risultano spesso più complicati per interazioni di vario tipo. Molto è stato scoperto ma probabilmente altrettanto deve essere studiato e capito.

Author credits

1	Eredità intermedia nel colore dei fiori delle belle di notte - By Scienza58 - Own work, https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.en https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=82781534
2	Toro Short Horn - By Robert Scarth - https://www.flickr.com/photos/robert_scarth/201883714/ , CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20985167
3	Il colore del mantello dei conigli - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Figure_12_02_05.jpg
4	Drosophila melanogaster - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drosophila_melanogaster_02.JPG
5	Fenotipi e genotipi dei gruppi sanguigni AB0 - By Maliayee - Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=90679335

Author credits

6	Gruppi sanguigni AB0 - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1913_ABO_Blood_Group_s.jpg
7	Cariotipo con coppia 9 evidenziata - By National Human Genome Research Institute - Cropped from File:Human male karyotpe high resolution.jpg, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=41334508
8	Albero genealogico malattia di Tay-Sachs - Di Autorecessive.svg: en:User:Churnettderivative work: Radio89 - Questo file deriva da: Autorecessive.svg:, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22981140
9	Albero genealogico della talassemia - Di National Heart Lung and Blood Institute (NIH) - National Heart Lung and Blood Institute (NIH), Pubblico dominio, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29590088

Author credits

10	Cani Labrador con mantelli di colore diverso - By Erikeltic at English Wikipedia, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=25535539
11	Quadrato di Punnet su un incrocio diibrido tra due Labrador Retriever - By Agricola - Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=78664955
12	Curva a campana - https://flyclipart.com/download-png#google_vignette
13	Varietà del colore dei capelli nell'uomo - By Collage put together by User:Jujutacular. Source image authors: User:Rama, User:Jastrow, User:Mattbuck - Source images: File:Mia Petitbois IMG 2141.JPG, File:Vincent Glad 2012-01-30.jpg, File:Nottingham Pride MMB A5.jpg, File:Vladimir Skoda 2011-07-23 02.jpg, File:Alexeeva Natalia-IMG 4315.jpg., CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22576606

Author credits

14	Occhio grigio umano - By Lucashawranke - Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=58184874
-----------	--

BioTechnologieSanitarie.it

Sitografia

1	Genetica post-mendeliana http://apollo11.isto.unibo.it/Tecnicidilaboratorio/10%29%20Genetica%20post-mendeliana.pdf
2	Interazioni geniche https://www.univpm.it/Entra/Engine/RAServeFile.php/f/P003823/allegati_doc/11_interazionigeniche_2017.pdf
3	Codominanza e allelia multipla www.unife.it/medicina/infermieristica/studiare/minisiti/basi-molecolari-e-funzionali-della-vita/genetica-medica/genetica-infermieristica-2
4	Ricerca e pratica (citocromo P450) https://www.ricercaepratica.it/archivio/1059/articoli/11593/
5	Sistema maggiore di istocompatibilità www.docenti.unina.it/webdocenti-be/allegati/materiale-didattico/34189403

Sitografia

6	Geni e ambiente nello sviluppo del fenotipo - https://www.unipi.it/index.php/offerta/item/download/3873_061ba0620fd7f9d9339135b0c80863f5
7	Geni e ambiente nello sviluppo comportamentale - https://www.treccani.it/enciclopedia/geni-e-ambiente-nello-sviluppo-del-comportamento_%28XXI-Secolo%29/#:~:text=La%20correlazione%20tra%20geni%20e,dare%20forma%20a%20un%20individuo.
8	Libera il siamese che c'è in te - https://archivoscienze.scuola.zanichelli.it/biologia-e-dintorni/2010/10/31/libera-il-siamese-che-ce-in-te/
9	Genetica e genomica - /https://www.unirc.it/documentazione/materiale_didattico/598_2011_282_13410.pdf

Studi scientifici

1	Model-based prediction of human hair color using DNA variants https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057002/
----------	--

BioTechnologieSanitarie.it