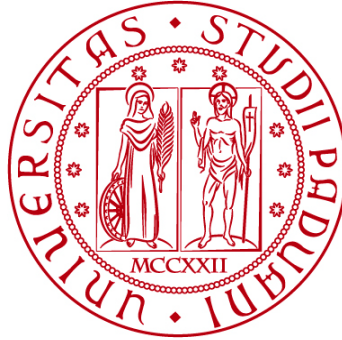


DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

**LA CONSANGUINEITÀ RIPRODUTTIVA:  
AUMENTO E DIMINUZIONE DELLA  
FITNESS DEGLI INDIVIDUI**

Tutor: Pros. Gil Rosenthal Guastoni  
Dipartimento di Biologia

Laureanda: Eva De Pascale

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



## INDICE

Titolo: La consanguineità riproduttiva: aumento e diminuzione della fitness degli individui

1	Abstract:	4
2	Introduzione:	4
3	Depressione da consanguineità	5
	3.1 Significato e quando si verifica	5
	3.2 Misurazione	7
	3.3 Evitamento	8
4	Eterosi	9
	4.1 Definizione e primi cenni: l'idea di Shull	9
	4.2 Basi genetiche	11
	4.3 Frequenze alleliche e stima dell'inbreeding	13
	4.4 La distanza genica influenza l'eterosi e l'incompatibilità genetica	14
5	Quando non viene evitata la consanguineità	16
	5.1 Favorire l'inbreeding o l'outbreeding	16
	5.2 Conclusioni	18
6	Conclusioni	21
	Ringraziamenti	21
	Bibliografia	22



## 1. ABSTRACT

La selezione dovrebbe favorire meccanismi per eludere l'accoppiamento consanguineo, generalmente considerato un fenomeno che porta alla riduzione della fitness degli individui. Però è stato dimostrato che non sempre la scelta del partner è prevenuta nei confronti dei parenti stretti, anzi ci sono numerosi casi tra i taxa animali che prediligono questa modalità di unione.

Infatti la ricerca di compagni non geneticamente correlati è rara e si verifica in particolare in due situazioni: quando gli individui imparentati si incontrano spesso come adulti riproduttori oppure in condizioni di depressione da consanguineità.

Quest'ultima fa riferimento alla riduzione delle performance fenotipiche dei soggetti consanguinei che si accoppiano portando alla selezione di alleli recessivi che riducono la variabilità intragenomica; ciò si contrappone alla teoria del paradosso della consanguineità che analizza il motivo per cui, anche in presenza delle due situazioni precedenti, si verificano eccezioni in cui l'accoppiamento tra parenti non è evitato.

Quindi i costi associati alla depressione da consanguineità possono essere compensati sia dai benefici genetici e fenotipici derivanti dall'accoppiamento tra consanguinei secondo la kin selection, sia per riduzione del conflitto sessuale in quanto entrambi i genitori investono energia nella prole (ad esempio attraverso cure parentali collaborative).

Si può parlare anche di casi in cui alcuni individui perdono fitness attraverso outbreeding (depressione da outbreeding), come attraverso l'introduzione di alleli con storie selettive diverse che potenzialmente interrompono genomi adattati con successo.

Quindi bisognerebbe parlare di strategie di consanguineità di cui fanno parte sia l'evitamento dell'accoppiamento tra consanguinei che la sua predilezione.

## 2. INTRODUZIONE

Con il termine "consanguineità" o "inbreeding" si fa riferimento all'accoppiamento tra due individui imparentati (Keller & Waller, 2002); nel corso degli studi sono state ipotizzate numerose teorie che ritenevano questo fenomeno una delle cause principali della diminuzione della fitness della prole dopo l'accoppiamento, ora, però, a seguito di ulteriori analisi, sono stati verificati casi in cui certi taxa tendono addirittura a preferire questo tipo di unione.

Le diverse preferenze tra le specie si basano su confronti tra potenziali benefici sulla fitness della prole nata da accoppiamenti incestuosi (in quanto un individuo che si accoppia con un parente lo aiuterà a diffondere geni identici per discendenza (Kokko & Ots, 2006)) rispetto alla sua diminuzione causata principalmente da un aumento notevole della velocità con cui alleli recessivi dannosi vengono espressi negli omozigoti.

Esistono quindi meccanismi di selezione che servono ad eliminare, almeno in parte, gli effetti deleteri degli alleli recessivi, portando a un potenziale recupero della fitness persa (Waller, 2021).

Allo stesso tempo anche l'eccesso di esincrocio (outbreeding), cioè l'accoppiamento tra due individui non imparentati, può avere conseguenze negative (outbreeding depression): ciò si verifica quando i genomi degli organismi sono coadattati all'ambiente in cui vive la specie, quindi se venissero introdotti geni esterni potrebbero diminuire la fitness nel caso in cui fossero meno adatti al contesto (Kokko & Ots, 2006).

È questo il motivo per cui si parla di paradosso della consanguineità, il quale si riferisce al fatto che l'elusione di essa non sia universale anche quando si dimostra un costo associato.

Ci sono due fattori principali che indeboliscono la selezione per evitare la consanguineità: infatti essa non è sempre costosa, o meglio i costi ad essa associati possono essere bilanciati dai benefici genetici e fenotipici derivanti dall'accoppiamento tra parenti. Tra questi troviamo l'aumento della fitness inclusiva in quanto viene trasmessa una percentuale maggiore di geni comuni a entrambi i genitori; un altro beneficio può far riferimento alle cure parentali collaborative tra genitori riducendo il conflitto sessuale.

L'altro dei fattori è la non frequente opportunità di accoppiarsi con parenti: infatti la determinazione ambientale del sesso, l'ermafroditismo sequenziale e il dimorfismo sessuale possono tutti ridurre la consanguineità.

Quindi l'evoluzione dell'evitamento dell'inbreeding dipende da qualcosa di più dei costi della depressione da consanguineità, ad esempio dai suoi potenziali vantaggi o dai costi del rifiuto dei parenti come compagni (Dorsey & Rosenthal, 2022).

Per andare a definire le varie teorie riguardanti l'evitamento o la ricerca dell'inbreeding, è necessario far riferimento al coefficiente di consanguineità  $R$  su cui è stata basata la teoria della kin selection; esso indica la percentuale di genoma condiviso tra due individui per effetto di una discendenza comune: ad esempio, tra genitori e figli è 0,5 (in quanto ciascun genitore contribuisce alla metà del patrimonio genetico della prole), mentre tra nonni e nipoti è 0,25.

Quindi potrebbe essere vantaggioso per un individuo rinunciare ad allevare un figlio proprio ( $R = 0,5$ ) per contribuire all'allevamento di tre nipoti ( $0,25 \times 3 = 0,75 = R$ ). Infatti gli individui non riproduttori, nonostante non abbiano fitness diretta, beneficiano grazie alla fitness indiretta, ad esempio contribuendo alla cura e all'allevamento delle proprie sorelle. Quindi i costi dovuti a un comportamento altruistico nei confronti di un parente vengono superati dai benefici in termini di fitness indiretta (Ferriere & Michod, 2011).

### **3. DEPRESSIONE DA CONSANGUINEITÀ**

#### **3.1 Significato e quando si verifica**

La depressione da consanguineità fa riferimento al caso in cui, a seguito di un accoppiamento tra due individui imparentati (inbreeding), la prole che ne deriva è soggetta a sopravvivenza e fertilità ridotte (Pike, 2021) rispetto a una prole nata da un accoppiamento casuale (outbreeding).

Questo fenomeno si verifica spesso, quindi la riproduzione per outcrossing è prevalente in natura come venne documentato per la prima volta da Charles Darwin attraverso il suo studio su 57 specie vegetali; attraverso i suoi esperimenti, egli voleva spiegare il motivo per cui molte di queste possiedono sistemi per impedire l'autofecondazione (cioè il massimo grado di consanguineità) che è risultata fortemente svantaggiosa per la progenie prodotta in termini di fitness.

Le anomalie portate da questo sistema includono fenotipi mutanti che possono essere letali all'inizio della vita, come piantine albine carenti di clorofilla, difetti di sviluppo nei pesci o malattie genetiche negli esseri umani, oppure a conseguenze meno evidenti ma che si riferiscono a tassi di fertilità o crescita inferiori (Charlesworth & Willis, 2009).

Da questa affermazione si potrebbe ipotizzare che gli individui saranno generalmente favoriti dalla selezione se basano la scelta del compagno sul grado di consanguineità, ma non è sempre così, infatti la forza del suo evitamento è variabile tra le specie e sebbene molte preferiscano fortemente i compagni non imparentati (come la cincia dalla coda lunga, *Aegithalos caudatus*), in altre la decisione sulla scelta del compagno non è influenzata dal grado di parentela (come l'ululone dal ventre giallo *Bombina variegata*). Inoltre, alcune mostrano addirittura una preferenza per l'accoppiamento con i parenti (come il pesce ciclode *Pelvicachromis taeniatus*) (Pike, 2021).

Quindi anche se la consanguineità sembra universalmente ridurre la fitness della prole, in realtà la sua entità e gli effetti specifici sono molto variabili in quanto dipendono dalla genetica delle specie considerate e da come i loro genotipi interagiscono con l'ambiente.

Non dovremmo quindi aspettarci sempre la depressione da consanguineità, ma solo in determinate condizioni: esistono infatti casi in cui le mutazioni deleterie (che portano alla maggiore frequenza di omozigoti per l'allele recessivo) vengono eliminate tramite selezione, soprattutto in popolazioni in via di estinzione che possiedono quindi piccole dimensioni, o in altre a seguito di fenomeni di deriva genetica, cioè variazioni di frequenze geniche dovute al caso. Di quest'ultimi fanno parte gli eventi fondatori e gli eventi di colli di bottiglia che si riferiscono rispettivamente alla perdita parziale della variabilità in una popolazione sviluppatasi a partire da un piccolo numero di individui che un tempo facevano parte di una popolazione più ampia dopo il loro isolamento da essa, e alla riduzione drastica del numero di individui a causa di forze atipiche nella selezione naturale (Crnokrak & Roff, 1999).

Nonostante ci sia la possibilità di eliminare le mutazioni recessive deleterie, i sistemi di accoppiamento che non includono la consanguineità permangono in maniera prevalente; nonostante ciò, in natura permane un carico di consanguineità che può essere determinato da vari fattori come una selezione inefficiente o tassi di mutazione che portano ad un alto numero di alleli deleteri, quindi il carico di essi viene continuamente reintegrato.

Nel primo caso si avrebbe uno spurgo efficace se le mutazioni in questione fossero letali o completamente recessive; però, in natura, la maggior parte di esse sono lievi ed espresse parzialmente, quindi difficili da eliminare poiché la selezione è debole nei loro confronti.

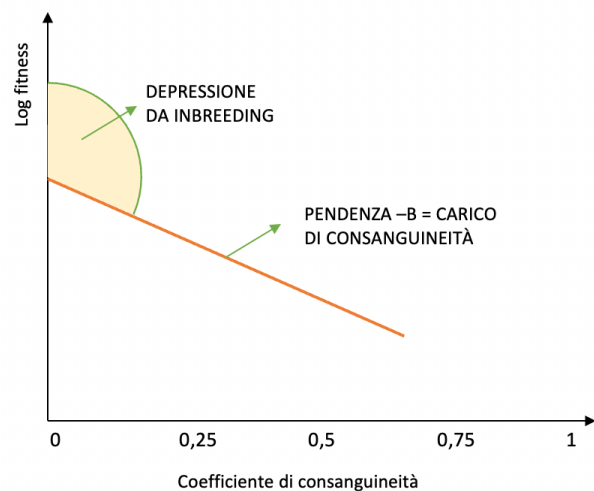
Inoltre, spesso vi è interferenza selettiva tra più loci di carico (cioè le mutazioni sono collegate tra loro), quindi la selezione non può agire in modo indipendente attraverso i loci se non generando associazioni che aumentano gli effetti della deriva.

Per queste ragioni il carico di consanguineità persiste soprattutto in piccole popolazioni poiché la selezione perde potenza e quindi aumenta la frequenza degli alleli leggermente deleteri per deriva (Waller, 2021).

### 3.2 Misurazione

Esistono diversi metodi per la stima delle conseguenze portate dalla consanguineità nelle popolazioni, ma spesso sono procedure che impediscono i confronti tra i taxa, fondamentali per una migliore comprensione dell'evoluzione e conservazione della depressione da consanguineità.

Come sottolineato dagli studi di Keller e Waller, uno dei metodi utilizzati è il confronto tra la fitness della progenie inbred rispetto a quella della progenie outbred appartenente alla stessa popolazione: se le mutazioni in diversi loci hanno effetti indipendenti, il logaritmo della fitness totale (o di una componente principale come vitalità o fecondità) diminuisce linearmente in funzione all'aumento del coefficiente di



*Preso spunto da Keller & Waller, 2002*

È proprio la pendenza della retta (-B) che si riferisce al carico di depressione da consanguineità. Ciò significa che la selezione contro gli alleli recessivi deleteri aumenta la fitness della progenie, mentre la correzione di alleli deleteri tramite deriva riduce la fitness degli outbred.

Inoltre, si può stimare la depressione da consanguineità in una popolazione autocompatibile tramite il confronto tra la fitness della progenie nata per autofecondazione ( $W_s$ ) e quella della media degli incroci casuali non consanguinei ( $W_0$ ); il coefficiente di consanguineità F della progenie nata da genitori non consanguinei sarà pari a 0, mentre la progenie nata per autofecondazione avrà  $F = 1$ .

La depressione da consanguineità nella fitness della progenie derivante dall'autofecondazione rispetto a quella da incrocio casuale sarà  $\delta = 1 - (W_s/W_0)$  (Keller & Waller, 2002).



### 3.3 Evitamento

Nonostante in natura ci siano molti meccanismi per l'evitamento della depressione da consanguineità, essa può manifestarsi comunque; quindi, gli organismi hanno anche sviluppato metodi per eliminarla attraverso le generazioni.

L'eliminazione della depressione da consanguineità avviene principalmente in tre casi:

- 1) circostanze genetiche e demografiche limitate, soprattutto quando l'effetto medio delle mutazioni deleterie recessive è forte rispetto la dimensione della popolazione;
- 2) quando l'interferenza selettiva tra i loci è scarsa per evitare la selezione contro alleli non deleteri ma collegati a loci che portano mutazioni deleterie;
- 3) quando la popolazione è sufficientemente isolata in modo che gli alleli deleteri eliminati non vengano reimmessi con l'immigrazione da popolazioni vicine (Keller & Waller, 2002).

Generalmente le strategie per evitare la consanguineità si evolvono nel sesso che investe più energia nella prole (generalmente sesso femminile), poiché è questo che soffre maggiormente per i tentativi riproduttivi falliti (Firman & Simmons, 2015).

Esiste una classificazione dei meccanismi di prevenzione: in base alla scelta attiva del compagno riferita al grado di parentela, alla dispersione basata sul sesso (cioè l'abbandono da parte di uno dei due sessi dell'ambiente d'origine prima dell'accoppiamento) o a meccanismi post-accoppiamento (Pike, 2021).

Nel primo caso si può evitare la consanguineità evitando le interazioni sessuali con individui incontrati nella prima infanzia; si parla di effetto Westermarck (riferendoci alla riduzione dell'accoppiamento con parenti perché non si è attratti dalle persone con cui si è cresciuti favorendo quindi tratti nuovi (Dorsey & Rosenthal, 2022).

Sempre legato alla scelta del partner si fa riferimento alle copulazioni extra-coppia o extra-gruppo: ciò si riferisce a tutti quegli accoppiamenti in cui un individuo evita la monogamia unendosi con altri esemplari della propria specie; ciò è tipico di specie con tassi di dispersione piuttosto bassi. Ad esempio, i globicefali di entrambi i sessi rimangono nei loro pods natali per tutta la vita, però i padri arrivano dall'esterno di questo ambiente familiare.

Inoltre gli individui possono evitare i parenti tramite il loro riconoscimento fenotipico: questi elaborano un modello sulla base del proprio fenotipo e prendendo spunto da quelli dei parenti stretti per confrontarlo con quello di altri individui. Ad esempio, certi modelli possono essere formati da segnali prodotti dal gene MHC: tra questi troviamo i feromoni (come segnali chimici) la cui composizione è correlata alla parentela.

Evitare la consanguineità per dispersione degli individui dal loro gruppo o sito natale, in particolare quelli appratenti a un solo sesso, è un meccanismo diffuso soprattutto tra mammiferi e uccelli, ma è stato documentato anche in insetti, pesci e anfibi; tale modello porta alla separazione dei parenti, ma allo stesso tempo non si è consapevoli del tutto se

l'evoluzione di tale fenomeno sia legato anche ad altre motivazioni (come l'evitamento della competizione sessuale) (Pusey & Wolf, 1996).

Infine un altro metodo utilizzato in natura è la scelta femminile che porta, in questi casi, alla competizione spermatica tra maschi imparentati o outbred per la fecondazione della femmina; ciò si verifica quando la femmina ha più potenziali partner di accoppiamento e non sempre riesce a evitare l'accoppiamento con parenti (Firman & Simmons, 2015).

Nelle popolazioni naturali le femmine di certe specie consentono agli eiaculati di maschi diversi di coesistere nel tratto riproduttivo costringendo gli spermatozoi a competere per la fecondazione.

Ad esempio, nel pesce guppy (*Poecilia reticulata*) vi è competizione spermatica tra maschi imparentati o meno, ed è stato osservato un pregiudizio nei confronti di quello del maschio consanguineo (Fitzpatrick & Evans, 2006). È stato isolato un meccanismo di evitamento della consanguineità basato sulla scoperta che il liquido ovarico di questa specie compromette la motilità, e di conseguenza la capacità competitiva, dello sperma dei fratelli (Firman & Simmons, 2015).

Inoltre, sono stati effettuati esperimenti di fecondazione in vitro nei topi che hanno dimostrato che anch'essi hanno la possibilità di selezionare gli spermatozoi a livello gametico (Firman & Simmons, 2015); quando gli spermatozoi di maschi fratelli e non fratelli sono stati mescolati, è stato osservato un pregiudizio di fecondazione verso lo sperma dei maschi non fratelli. Ciò è probabilmente dovuto alla capacità delle uova di differenziare tra i vari tipi di spermatozoi: il meccanismo è per la maggior parte indefinito, ma si ritiene che probabilmente siano coinvolti segnali gamete-specifici grazie alle glicoproteine che li ricoprono; esistono diverse teorie di come esse agiscono, ad esempio andando a variare la chemiotassi che guida lo sperma prima dell'incontro gametico, oppure andando a inibire lo spermatozoo tramite anticorpi femminili.

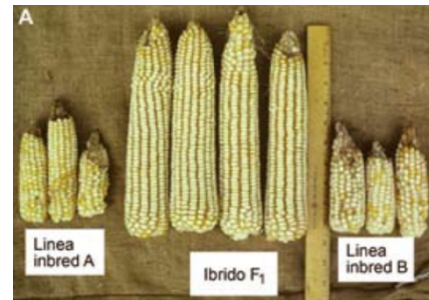
In generale, nei mammiferi è stato verificato che il trasporto degli spermatozoi dal sito di deposizione (vagina o utero) a quello di fecondazione (ovidotto) è regolato sia dalla motilità dei gameti maschili che dalla peristalsi del tratto femminile; recenti analisi hanno dimostrato che le cellule dell'ovidotto rispondono diversamente ai diversi tipi di spermatozoi, e quindi che hanno la possibilità di riconoscimento di essi fungendo da punti di controllo della compatibilità spermatica (Firman & Simmons, 2015).

## **4. ETEROSI**

### **4.1 Definizione e primi cenni: l'idea di Shull**

Il termine "eterosi" (o "vigore ibrido") è stato coniato da Shull per delineare il fenomeno del maggiore vigore degli ibridi della pianta del mais (Crow, 1998) rispetto le due linee pure; questa idea deriva dall'ipotesi che gli alleli recessivi dannosi introdotti nello zigote da un genitore vengono mascherati dagli alleli dominanti derivanti dall'altro genitore (Crow, 1948).

Quindi incrociando linee consanguinee di mais che mostravano un deterioramento generale della resa e del vigore, si formavano ibridi in cui vi era una ripresa totale e immediata della fitness; in alcuni casi, addirittura, quest'ultima superava quella delle varianti da cui derivavano i genitori consanguinei (Crow, 1998).



(Barcaccia G. et al., 2014)

Infatti, a seguito della fecondazione incrociata tra due linee pure, l'ibrido formato presenta caratteristiche determinate dalla somma dei fattori tipici dei genitori: ad esempio, incrociando piselli caratterizzati da internodi brevi ma numerosi e altri possedenti internodi lunghi ma poco numerosi, si ottiene una prole presentante un'altezza maggiore rispetto a quella dei genitori per contemporanea presenza di internodi lunghi e numerosi che sono entrambi fattori favorevoli alla lunghezza del fusto. Questo è il meccanismo alla base del processo dell'eterosi, l'unica differenza è che solitamente i fattori presi in considerazione sono molteplici (Jucci, 1956).

Quindi un individuo possiederà massima fitness se tutti i loci genici contengono almeno un fattore dominante (come se ogni genitore potesse fornire tutti gli alleli dominanti mancanti all'altro genitore in modo da evitare loci genici completamente recessivi), e quindi la differenza nel vigore tra ogni individuo e il suo massimo teorico è determinato dal numero di loci recessivi dannosi omozigoti e la frequenza di questi dipende dal loro valore e svantaggio selettivo, dai tassi di mutazione, dalla migrazione dalla struttura riproduttiva e dalle dimensioni della popolazione in questione (Crow, 1948).

Però questo non venne ritenuto inizialmente un fatto importante dal genetista vegetale East, nonostante gli svariati complimenti a Shull per il suo articolo, in quanto le linee consanguinee producevano talmente poca prole che il grande costo del seme superava i benefici in termini di fitness e quindi annullava qualsiasi aumento della resa degli ibridi (Crow, 1998).

Questa idea della scarsa produzione di semi da linee consanguinee fu superata da Jones, che, mentre era ancora uno studente, andò ad analizzare ibridi a quattro vie o a doppia croce; questi ibridi erano formati a seguito dell'incrocio di due linee consanguinee (AxB e CxD) che andavano a formare individui che venivano incrociati nuovamente tra loro (AxB x CxD). Questi ceppi eterozigoti producevano molti più semi (Crow, 1998).

Questo fenomeno è considerato l'opposto del calo di vigore determinato dall'autofecondazione o dall'incrocio tra individui imparentati che spesso porta la prole a possedere loci omozigoti (Barcaccia et al., 2014).

## 4.2 Basi genetiche

Diverse ipotesi classiche sono state proposte per spiegare le cause genetiche dell'eterosi, ma, negli ultimi anni, molte nuove strategie genetiche e genomiche sono state sviluppate e utilizzate per l'identificazione di geni eterotici (Liu, 2020).

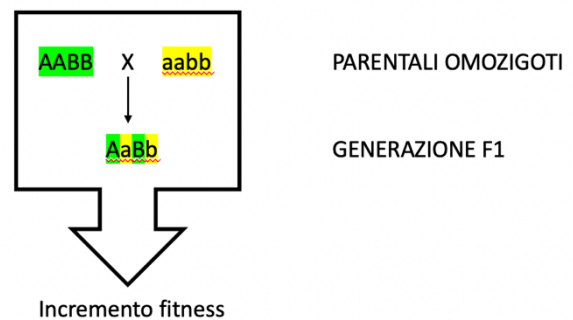
È da ricordare che solitamente i fattori favorevoli sono dominanti, mentre gli sfavorevoli sono recessivi; questo è uno dei motivi principali dell'effetto dell'eterosi in quanto è il carattere dominante e quindi che porta un beneficio all'individuo che ha la possibilità di sovrastare quello recessivo deleterio in un organismo eterozigote (Jucci, 1956).

Lo scienziato Carlo Jucci riprende l'ipotesi definite da molti altri scienziati come Dobzhansky, cioè che la materia prima per l'evoluzione è data dalle mutazioni prodotte nella duplicazione genica; infatti, la selezione naturale darwiniana tende a scartarle poiché generalmente sfavorevoli, ma le poche che presentano vantaggi in determinati contesti vengono mantenute e incorporate nel genoma della specie.

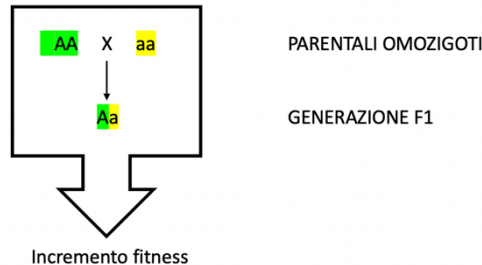
Il motivo per cui quasi tutte le mutazioni sono sfavorevoli dipende dalla considerazione che gli organismi viventi sono il prodotto di un'evoluzione durata millenni in cui sono stati selezionati gli alleli più favorevoli per ogni specie che vive in un determinato habitat; per questo una mutazione casuale ha una grande probabilità di portare una modifica deleteria all'equilibrio precedentemente creatosi. Quindi il carattere "normale" degli organismi corrisponde a quello delle forme selvatiche ed è quasi sempre dominante rispetto le mutazioni, quindi incrociando un individuo selvatico con uno presentante la mutazione, quest'ultima viene nascosta nella prole eterozigote. È così che gli eterozigoti possono portare alleli recessivi che allo stato di omozigote sarebbero deleteri o addirittura letali (Jucci, 1956).

È da un secolo che le basi genetiche dell'eterosi vengono discusse, ma ora sono proposti tre ipotesi principali che spiegano le cause genetiche basate sul modello classico: 1) ipotesi della complementazione della dominanza; 2) ipotesi della sovradominanza del locus singolo; 3) epistasi (Liu, 2020).

La prima ipotesi ritiene che l'eterosi si ottenga nel momento in cui gli alleli deleteri recessivi a-b saranno completati dagli alleli dominanti A-B formando l'ibrido AaBb che ha fitness maggiore rispetto i genitori omozigoti AABB e aabb. In questo caso i due loci A e B non interagiscono tra loro, bensì agiscono in modo additivo (Crow 1998; Liu, 2020).



La seconda ipotesi, invece, ritiene che il miglioramento della fitness in una prestazione specifica della prole dipenda dalla combinazione degli alleli Aa derivanti dal padre e dalla madre che sono entrambi omozigoti (AA e aa) con fitness minore (Crow 1998; Liu, 2020).



Infine, l'ultima ipotesi fa riferimento all'epistasi: in questo caso i loci A e B interagiscono tra loro rendendo l'effetto combinato AaBb superiore (Liu, 2020).

In una pianta i tre modelli non si escludono a vicenda ed è anche molto difficile suddividere l'eterosi in tre contributi differenti; è da notare che l'ipotesi della dominanza completa, in cui un allele recessivo dannoso viene coperto da quello dominante, non è quasi mai verificata in quanto la maggioranza dei geni eterotici mostra dominanza parziale in cui gli alleli espongono un effetto di dosaggio (Liu, 2020).

Inoltre, l'eterosi porta un vantaggio anche attraverso il meccanismo di neutralizzazione degli alleli recessivi sfavorevoli; questo meccanismo è più importante in organismi allogami che autogami. Mentre questi ultimi si riproducono tramite autofecondazione e quindi non hanno la possibilità di accumulare mutazioni recessive dannose nel loro genoma (vengono subito eliminate dalla selezione) in quanto non sarebbero controbilanciate dall'allele dominante derivante da un secondo genitore, gli individui allogami caratterizzati da fecondazione incrociata possiedono nel loro corredo frequenti casi di tali mutazioni; questo perché attraverso l'unione di gameti maschili e femminili provenienti da organismi differenti è improbabile che la prole possieda entrambi gli alleli recessivi dannosi (determinati dalle mutazioni) per un carattere (omozigosi recessiva). Quindi prole nata da unioni consanguinee porta spesso deficit nella fitness in quanto è più probabile che individui imparentati possiedano mutazioni deleterie negli stessi geni e quindi possano portare a individui omozigoti recessivi per quel carattere (Jucci, 1956).

Il vigore dell'ibrido si può notare sia da un singolo gene (Caspari), ma generalmente si verifica per molti caratteri genetici: lo scienziato Dobzuaniski ha studiato questo fenomeno facendo riferimento a qualche segmento cromosomico lungo il quale si allineano diversi geni in ordine specifico; all'interno di questi segmenti possono esserci mutazioni (spontanee o artificiali) unilocali (che riguardano un singolo gene) o riguardanti più tratti del cromosoma che viene riarrangiato (per rotture e saldature che portano a una sequenza genica diversa dall'originale), come nel caso dell'inversione. Questa mutazione è determinata dall'isolamento e rotazione di 180° di un segmento

cromosomico che in seguito si riattacca ai due monconi lasciati liberi dal taglio; Dobzuancki, nel suo studio sulla popolazione di *Drosophila pseudoobscura* della California meridionale notò che sono presenti più strutture differenti del cromosoma III a causa di diversi tipi di inversioni geniche. Ha notato che almeno il 70% della popolazione è eterozigote per un'inversione e questa condizione viene mantenuta portando a una situazione di polimorfismo bilanciato, cioè il caso in cui questa mutazione viene mantenuta nelle generazioni portando a un vantaggio dell'eterozigote (Jucci, 1956).

### 4.3 Frequenze alleliche e stima dell'inbreeding

L'effetto degli alleli recessivi varia in base al tipo di popolazione: in ogni caso gli omozigoti recessivi hanno svantaggio selettivo  $S$  rispetto al fenotipo dominante.

In una grande popolazione che si accoppia casualmente, le frequenze zigotiche del fenotipo all'equilibrio sono descritte dalla regola di Hardy-Weinberg: questa teoria stabilisce che, in assenza di immigrazione, emigrazione, mutazione e selezione, la frequenza degli alleli è determinata dalla regola  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , con  $p$  corrispondente alla frequenza dell'allele dominante ( $A$ ) e  $q$  del recessivo ( $a$ ) (Crow, 1948).

La legge ipotizza che le unioni tra genotipi dipendano loro frequenza, ciò significa che la probabilità che due genotipi si incrocino corrisponde al prodotto delle loro frequenze (Barcaccia et al., 2014).

Quindi le combinazioni alleliche che attendiamo sono:

- $AA$ , con frequenza pari a  $p^2$  e valore selettivo 1.
- $Aa$ , con frequenza pari a  $2pq$  e valore selettivo 1.
- $aa$ , con frequenza pari a  $q^2$  e valore selettivo  $1-S$ .

Ciò significa che le frequenze geniche all'equilibrio rimangono invariate in modo che la frequenza genica degli omozigoti corrisponda al quadrato di quella dell'allele, e degli eterozigoti al doppio prodotto delle frequenze di entrambi gli alleli (Crow, 1948).

Nel caso avvenga una mutazione dell'allele dominante con tasso  $u$ , la sua presenza nella generazione successiva sarà ridotta di  $u \cdot p$ , mentre la frequenza dell'allele recessivo sarà aumentata della stessa grandezza; quindi, se in una data generazione il rapporto tra la frequenza dei due alleli ( $A/a$ ) corrisponde a  $p/q$ , nella generazione successiva, a seguito di mutazioni di  $A$  in  $a$ , il rapporto diventa  $\frac{p^2 + pq - up}{pq + q^2(1-s) + up}$ .

Quando la popolazione raggiunge l'equilibrio, allora il rapporto non varia più passando da una generazione all'altra.

Solitamente  $u \ll s$ , quindi la frequenza di  $a$  rimane molto piccola portando solamente una lievissima variazione del punto di equilibrio (Crow, 1948).

Però, se individui geneticamente simili si incrociano con una frequenza maggiore di quella prevista per gli incroci casuali, allora l'equilibrio viene disturbato; le conseguenze fenotipiche e genotipiche dipendono dal fatto che aumenta la probabilità che la progenie erediti gli stessi geni da entrambi i genitori portando a omozigosi che spesso corrisponde

a una diminuzione della variabilità genetica della popolazione con conseguente deterioramento della fitness. Per questo si può definire l'eterosi come il fenomeno opposto e complementare alla depressione da consanguineità (Barcaccia et al., 2014).

Wright e Fisher tra il 1910 e il 1930 elaborarono metodi per quantificare il grado di consanguineità, che, a livello del singolo individuo, corrisponde all'aumento della probabilità che esso sia omozigote.

Il meccanismo alla base dell'ereditarietà di questi alleli identici si basa sulla loro separazione nella meiosi tramite la segregazione dei cromosomi omologhi che finiscono in gameti differenti; poi, una volta avvenuta la fecondazione, gli alleli saranno ereditati dalla prole a partire dai genitori con discendenza comune (possiedono gli stessi alleli negli stessi loci). Questo evento ha maggiore probabilità di avvenire con l'aumento del grado di parentela tra gli individui; per questo si fa riferimento al coefficiente di inbreeding  $F$  come misura quantitativa del grado di affinità genealogica tra individui di una popolazione.  $F$  equivale alla probabilità che un individuo abbia alleli identici in un dato locus, cioè la formazione di individui omozigoti è proporzionale alla  $F$  degli individui che compongono l'intera popolazione.

Per questo gli omozigoti  $AA$  saranno presenti nella popolazione per frazioni pari a  $pF$ , mentre gli omozigoti  $aa$  avranno frequenza  $qF$ ; infine, i genotipi della frazione rimanente  $(1-F)$  saranno distribuiti tra  $AA$ ,  $Aa$  e  $aa$  in accordo con la legge di Hardy-Weinberg. Quindi, le frequenze genotipiche di una popolazione soggetta ad inbreeding saranno:

- $f(AA) = p^2(1-F) + pF = p^2 + pqF$ ;
- $f(Aa) = 2pq(1-F) = 2pq - 2pqF$ ;
- $f(aa) = q^2(1-F) + qF = q^2 + pqF$ .

Da queste formule si nota un aumento della frequenza degli omozigoti ( $pqF$ ) e una riduzione di quella degli eterozigoti pari al doppio di questo prodotto ( $2pqF$ ).

Questi concetti hanno permesso di giungere alla formula generale dell'equilibrio genetico:  $(p^2 + pqF)AA + (2pq - 2pqF)Aa + (q^2 + pqF)aa = 1$  (Barcaccia et al., 2014).

#### **4.4 La distanza genica influenza l'eterosi e l'incompatibilità genetica**

La "distanza genica" tra i genitori o "distanza di accoppiamento" ( $D$ ) porta alla massima fitness della prole quando il suo valore è intermedio; infatti  $D$  influenza la fitness della prole attraverso due meccanismi in competizione: aumentare  $D$  è vantaggioso per il verificarsi del fenomeno dell'eterosi, ma una  $D$  troppo grande è dannosa per il verificarsi dell'incompatibilità genetica.

Per questo si ritiene che la fitness di un individuo in funzione di D sia descritta da una curva a campana possedente il massimo a livello di un valore intermedio denominato distanza di accoppiamento ideale (o OMD).



La verifica di questa ipotesi è ancora incerta a causa di difficoltà riscontrate nella misurazione di D; infatti questo valore è stato stimato con due modalità principali: ci si è basati sulla distanza geografica tra i genitori o su dati elettroforetici di pochi loci allozimatici. Nel primo caso l'incompatibilità genetica è stata rivelata soltanto a bassi valori di D ma non ad alti, mentre, nel secondo caso, a causa della bassa risoluzione non si è riusciti a valutare inequivocabilmente il valore di OMD.

Inoltre la fitness di un individuo varia di molto a seconda del suo genotipi, perciò sono necessari un gran numero di incroci per stimare con precisione la fitness per ogni D.

La fitness è un tratto composto da più componenti, come il tasso di crescita, il peso corporeo ecc.; in generale il valore fenotipico di uno di questi tratti è indicato come "prestazione".

Quindi i confronti sono stati effettuati sulla base del rapporto:

$$F = \frac{H - \frac{P1 + P2}{2}}{\frac{P1 + P2}{2}}$$

dove H è la prestazione della prole ibrida e P1 e P2 sono le prestazioni dei genitori; quindi  $(P1+P2)/2$  è la media delle prestazioni dei genitori. Quando  $D = 0$ , allora la prole ibrida e i genitori omozigoti sono geneticamente identici, per questo F dovrebbe essere 0.

Inoltre l'eterosi e l'incompatibilità genetica derivano dall'interazione allelica negli stessi loci o in loci differenti dello stesso cromosoma; l'eterosi è verificata:

1. nello stesso locus tramite sovradominanza, cioè quando l'allele dominante porta a un beneficio maggiore quando è allo stato eterozigosi rispetto che in omozigosi;
2. in loci diversi tramite epistasi intergenetica positiva, cioè quando l'interazione tra geni diversi porta al fenomeno in cui il gene epistatico modifica positivamente la



manifestazione fenotipica del gene ipostatico situato in un locus differente dello stesso cromosoma.

Invece, l'incompatibilità genetica si verifica in caso di:

1. sottodominanza quando si fa riferimento allo stesso locus, cioè la situazione in cui la fitness dell'eterozigote è minore rispetto a quella dell'omozigote;
2. epistasi intergenetica negativa quando ci si riferisce a loci diversi, cioè la situazione in cui l'interazione tra i geni porta ad una diminuzione della prestazione di un tratto (Wei & Zhang, 2018).

## 5. QUANDO NON VIENE EVITATA LA CONSANGUINEITÀ

### 5.1 Favorire l'inbreeding o l'outbreeding

Esistono vari modelli che definiscono per quale entità di depressione da consanguineità un individuo può essere tollerante ad un accoppiamento con un parente (tolleranza alla consanguineità).

Infatti, evitare l'inbreeding riduce notevolmente le opportunità riproduttive per un individuo: ad esempio le femmine di suricati tendono a rimanere sessualmente inattive finché non sono disponibili maschi non imparentati. Allo stesso tempo esiste la depressione da outbreeding dovuta all'immissione nel genoma di una specie di geni poco adatti all'ambiente in cui essa vive.

Quindi esiste un livello di outbreeding ottimale, ossia sono evitati solo i parenti più stretti, ma il partner ideale è o un parente lontano o un non parente locale in modo che i geni ereditati dalla prole siano in linea con il contesto in cui si ritrova. Ad esempio, le femmine di quaglia preferiscono accoppiarsi con un cugino piuttosto che con un fratello o un compagno non imparentato.

Inoltre l'accoppiamento con un parente ha anche un effetto positivo sulla fitness del genitore; consideriamo un caso in cui una femmina decide di non accoppiarsi con un maschio outbred, ma di favorire l'unione con suo fratello, il quale non subisce costi di opportunità o di altro tipo, cioè il fratello ottiene un accoppiamento aggiuntivo senza che ciò influisca sul suo successo con altre femmine.

Dopo l'accoppiamento, la fitness della sorella sarà di due tipi: diretta, determinata dal numero dei suoi discendenti ( $n$ ) e indiretta, determinata dai geni della prole ereditati dal fratello ( $R*n$  con  $R$  come coefficiente di consanguineità), i quali sono in comune con quelli della sorella. Quindi la fitness inclusiva totale è uguale a  $n(1+R)$ , mentre se la femmina si fosse accoppiata con un maschio outbred, la fitness inclusiva totale sarebbe stata solo  $n$ .

Dopo questa considerazione ci si può aspettare che la maggior parte degli individui favoriscano un accoppiamento consanguineo abitualmente, ma in realtà non è così, in quanto, nonostante i vantaggi associati all'inbreeding, la perdita di fitness causata da un'unione tra parenti può facilmente superarne i vantaggi.

È stato considerato il valore di depressione da consanguineità ( $\delta$ ) in modo che la fitness della prole sia  $1-\delta$ , dove 1 è il valore della fitness risultante da un accoppiamento outbred. Quindi bisogna confrontare la fitness inclusiva totale della femmina a seguito di un accoppiamento consanguineo  $n(1-\delta)(1+R)$  con la fitness a seguito di uno non consanguineo  $n$ ; è favorito il caso di inbreeding se  $\delta < R/(1+R)$ . Ciò significa che i fratelli aventi  $R = 0,5$  dovrebbero essere preferiti rispetto a estranei a meno che non ci sia un valore di  $\delta > 1/3$  (anche se questo valore è spesso una sottostima in quanto i costi da consanguineità sono spesso maggiori). Quindi in generale un maschio favorisce un accoppiamento con una sorella se  $\delta < 2/3$  (cioè se la perdita di fitness è minore di quel valore) (Kokko & Ots, 2006).

Inoltre, anche la situazione in cui i possibili partner si incontrano può definire se è conveniente o meno accoppiarsi con un parente; si possono distinguere due casi: quando la scelta è simultanea tra due possibili partner, cioè c'è la possibilità di scelta tra due compagni nello stesso momento, oppure quando la scelta è sequenziale, cioè non c'è possibilità di scelta istantanea, ma nel caso si rifiutasse il partner del momento bisogna attendere l'arrivo di nuovi individui.

Vengono confrontate due strategie tipiche degli individui per verificare se sia più conveniente rifiutare l'accoppiamento con un parente per aspettare l'arrivo di un altro compagno outbred (e quindi perdere un'opportunità di accoppiamento) rispetto ad accoppiarsi con un parente nel momento in cui si presenta l'occasione. Questo dipende da due stadi vitali di un organismo: una fase di "time in" in cui sono disponibili come potenziali partner d'accoppiamento, e una di "time out" in cui elaborano le conseguenze dell'ultimo accoppiamento senza potersi nuovamente accoppiare (potranno riaccoppiarsi quando rientreranno in "time in").

Il periodo di "time out" serve per rielaborare l'investimento necessario da parte di entrambi i sessi nella produzione della prole; gli investimenti considerati sono quelli che si esauriscono in un unico accoppiamento come spermatofores, cure parentali (recupero di energia o sostanze da cedere ai piccoli), e non quelli che permangono nel tempo come gli ornamenti sessuali.

Per fare un esempio, il periodo di "time out" per un mammifero maschio non premuroso dipende dalla velocità di reintegrazione delle scorte di sperma, mentre per una femmina il periodo non si conclude prima dello svezzamento della prole.

Ciò permette il calcolo delle conseguenze di una specifica decisione, come accettare o rifiutare un compagno: rifiutare significa rimanere nel "time in" ma senza apportare modifiche al valore riproduttivo, mentre accettare significa entrare nello stato di "time out" che invece lo fa variare.

Secondo il modello di Kokko, l'individuo dovrebbe riprodursi nell'immediato se la somma del valore della prole prodotta e la variazione del valore riproduttivo del genitore è positiva.

## 5.2 Conclusioni

Da ciò si conclude che la tolleranza alla consanguineità dipende dal contesto e dal tipo di accoppiamento (sequenziale o simultaneo) considerato: infatti, quando un individuo deve eseguire una scelta sequenziale, evitare la consanguineità significa che sia lui che il potenziale partner perdono gli attuali benefici non riproducendosi immediatamente. Allo stesso tempo, però, la perdita dipende anche dal tasso di incontro tra i compagni: se questi sono bassi, allora la consanguineità dovrebbe essere molto più tollerata soprattutto se non c'è possibilità di scelta simultanea. Invece, nel caso in cui il tasso di incontro sia elevato, allora la differenza tra scelta simultanea e sequenziale svanisce.

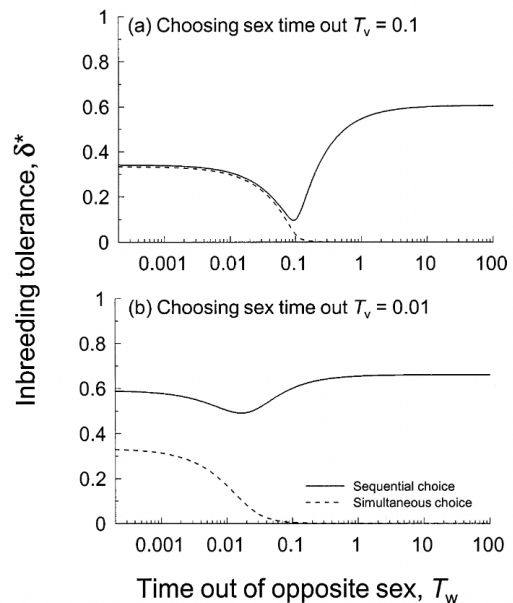
I valori che si tengono in considerazione sono riferiti ai due sessi separati; per mantenere la generalità si definisce il sesso preso in considerazione come “sesso scelto” e l'altro come “sesso opposto”. I fattori determinanti l'analisi sono: il tasso di mortalità ( $\mu$ ), e la durata media del “time out”; si utilizza  $T_v$  per indicare la durata nel sesso scelto e  $T_w$  nel sesso opposto.

Tutti i valori sono interdipendenti tra loro e devono essere confrontati per analizzare le strategie di scelta del compagno.

Nell'immagine è delineata la tolleranza alla consanguineità per diversi valori di “time out” del sesso opposto sapendo che il sesso scelto ha  $T_v$  di 0,1 (tempo considerevole data la durata della vita media che è sempre 1) o 0,01 in caso di scelta simultanea o sequenziale: nella parte sinistra dei grafici si ha durata di  $T_w$  molto breve, quindi il sesso opposto può considerarsi indifferente al grado di parentela del partner, mentre il sesso scelto preferisce accoppiarsi con parenti con tolleranza  $\delta^* = 1/3$ .

Nella parte destra dei grafici, invece, il sesso opposto ha  $T_w$  che raggiunge valori anche molto elevati (fino a 100) e questi possono essere interpretati come casi di semelparità (l'individuo non sopravvive fino ad una seconda opportunità di accoppiamento).

Analizzando la figura (a) nel caso della scelta sequenziale, si nota che  $T_v = 0,1$  è presumibilmente associabile al maschio in quanto la femmina raggiunge anche valori di  $T_w$  che possono essere associati alla semelparità; quindi, l'investimento genitoriale maschile è minore di quello femminile a valori di  $T_w > T_v$  con tolleranza alla consanguineità  $\delta$  che aumenta all'aumentare del  $T_w$ . Però il passaggio dal minimo al



(Kokko & Ots, 2006)

massimo valore di  $\delta$  non è lineare, bensì si ha un crollo quando  $T_v = T_w = 0,1$ , cioè quando la prole possiede assistenza genitoriale uguale tra i due sessi; in questo caso si tende a evitare la consanguineità quando i costi di fitness per la prole superano il 10%.

Analizzando la figura b (sempre nel caso della scelta sequenziale), si nota che il sesso scelto ha  $T_v = 0,01$ , quindi si riproduce molto velocemente ed è iteroparo; in questo caso la fitness è fortemente influenzata da quante volte l'individuo completa un ciclo riproduttivo con  $\delta$  molto alta che significa che un individuo accetta qualsiasi compagno finché la depressione da consanguineità non li renda completamente non adatti. Anche qui la tolleranza alla consanguineità più bassa si verifica quando i due sessi investono in modo equo nella genitorialità (hanno "time out" dello stesso valore), ma rispetto al caso (a) il calo non è profondo.

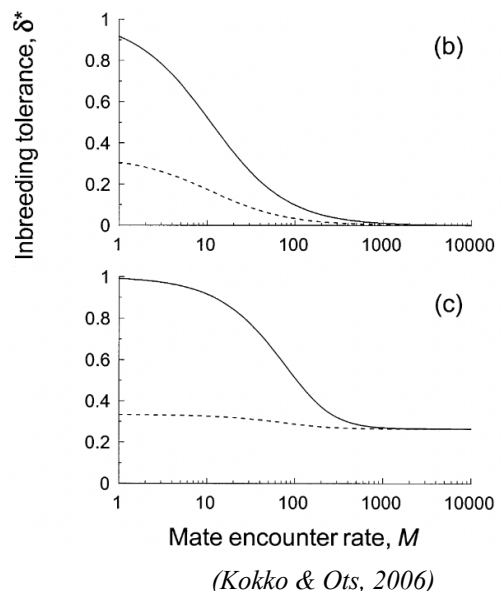
Invece, nella scelta simultanea, con  $T_v > T_w$  si hanno risultati di  $\delta$  uguali a quelli della scelta sequenziale; invece, quando  $T_w > T_v$ , allora  $\delta$  tende a 0.

Questo si verifica perché a valori di  $T_w > T_v$ , è preferibile per il sesso scelto di accettare l'accoppiamento con un individuo estraneo per evitare un abbassamento della fitness data la minore possibilità di accoppiamento.

In generale si prevede che vengono evoluti maggiormente accoppiamenti consanguinei quando  $T_w > T_v$  nel caso della scelta sequenziale, mentre la scelta simultanea non si verifica a valori di  $T_w > 0,1$  (quindi quando il sesso scelto non investe nella prole rispetto al sesso opposto).

Invece in questa figura è rappresentato la tolleranza da consanguineità in funzione del tasso di incontro specie specifico  $M$ ; bassi valori di  $M$  significano che il successo riproduttivo è fortemente limitato dalla disponibilità del compagno e quindi tende ad aumentare la tolleranza alla consanguineità sia per incrementare l'aumento della fitness indiretta tramite accoppiamento con parenti, sia per sfruttare la rara opportunità di accoppiamento.

Oltre al caso generale (fig. b) in cui  $M$  è minimo e quindi si ha ampio valore di  $\delta^*$ , esiste anche un altro caso in cui con alti valori di  $M$  ci sarà sempre un valore di  $\delta^*$  sotto il quale non si scende (fig. c); questo fa riferimento alle specie fortemente iteropare che non riescono a scendere al di sotto di valori di  $\delta^* < 1/3$  anche la disponibilità di compagni è alta. In definitiva le specie iteropare con successo riproduttivo limitato da un basso valore di  $M$  sono soggette a valori di  $\delta^*$  massimi (Kokko & Ots, 2006).



## **6. CONCLUSIONI E COMMENTI**

In questo scritto è stato analizzato il comportamento degli individui e la genetica che sta alla base della scelta di accoppiarsi con un parente o meno; nel corso del tempo, a partire da Darwin, c'è stato un progresso nell'ideologia e nelle ipotesi alla base di questo argomento. Infatti, si è passati dall'associare l'inbreeding ad un evento unicamente negativo per la fitness di un individuo (depressione da consanguineità), alla sua interpretazione come un evento che può variare le conseguenze in base alla specie considerata e al contesto in cui essa si trova.

Le analisi proposte vanno a definire casi drastici (decisione o meno di accoppiarsi con un parente) di scelta individuale sulla base del meccanismo di accoppiamento (come scelta simultanea o sequenziale); in natura, però, non esistono scelte così specifiche prese sulla base dei dati analizzati, ma, allo stesso tempo, essendo ricerche ancora in via di sviluppo, bisogna considerare anche queste analisi. Quindi gli organismi tendono a effettuare questo tipo di accoppiamento su molteplici caratteristiche che li riguardano, ma queste non sono ancora state tutte verificate essendo una ricerca in via di sviluppo.

Anche l'idea dell'eterosi intesa come maggiore fitness dell'eterozigote rispetto i genitori omozigoti è una teoria ancora in corso di studio, e molte ipotesi sono a sostegno di questa anche se i meccanismi e le modalità con la quale si verifica sono ancora in gran parte sconosciuti.

In conclusione, le conseguenze (benefiche o meno) e i metodi con cui la consanguineità viene evitata o favorita sono ancora in gran parte sconosciuti; infatti, questo è un campo di ricerca complesso e pieno di criticità che deve essere ancora per la maggior parte scoperto e analizzato nei dettagli.

## **RINGRAZIAMENTI**

A conclusione dell'elaborato vorrei ringraziare le persone che mi sono state affianco in questo percorso.

Ringrazio il relatore professore Gil Guastoni Rosenthal per la sua disponibilità e pazienza nel darmi consigli e per avermi seguito nella stesura della tesi.

Inoltre ringrazio i miei genitori per avermi permesso e per avermi sempre sostenuto nello svolgimento del percorso universitario; infine ringrazio la mia amica Camilla per essersi interessata e avermi aiutata in questa ultima fase del mio percorso.

## BIBLIOGRAFIA

Lukas F. Keller, Donald M. Waller, Inbreeding effects in wild populations, Trends in Ecology & Evolution, Volume 17, Issue 5, 2002, Pages 230-241, ISSN 0169-5347,

[https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(02\)02489-8](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(02)02489-8)

Kokko, H. and Ots, I. (2006), WHEN NOT TO AVOID INBREEDING. Evolution, 60: 467-475. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2006.tb01128.x>

Waller, D.M. (2021), Addressing Darwin's dilemma: Can pseudo-overdominance explain persistent inbreeding depression and load?. Evolution, 75: 779-793. <https://doi.org/10.1111/evo.14189>

Owen C. Dorsey, Gil G. Rosenthal, 2022, A taste for the familiar: explaining the inbreeding paradox

Regis Ferriere, Richard E. Michod. *Inclusive fitness in evolution*. Nature, 2011; 471 (7339): E6 DOI: 10.1038/nature09834

Pike VL, Cornwallis CK, Griffin AS. Why don't all animals avoid inbreeding? Proc Biol Sci. 2021 Aug 11;288(1956):20211045. doi: 10.1098/rspb.2021.1045. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34344184; PMCID: PMC8334842.

Charlesworth D, Willis JH. The genetics of inbreeding depression. Nat Rev Genet. 2009 Nov;10(11):783-96. doi: 10.1038/nrg2664. PMID: 19834483.

Crnokrak P., Roff D. Inbreeding depression in the wild. Heredity 83, 260–270 (1999). <https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6885530>

Firman, R.C. and Simmons, L.W. (2015), Gametic interactions promote inbreeding avoidance in house mice. Ecol Lett, 18: 937-943. <https://doi.org/10.1111/ele.12471>

Anne Pusey, Marisa Wolf, Inbreeding avoidance in animals, Trends in Ecology & Evolution, Volume 11, Issue 5, 1996, Pages 201-206, ISSN 0169-5347, [https://doi.org/10.1016/0169-5347\(96\)10028-8](https://doi.org/10.1016/0169-5347(96)10028-8).

Fitzpatrick, J.L. and Evans, J.P. (2014), Postcopulatory inbreeding avoidance in guppies. J. Evol. Biol., 27: 2585-2594. <https://doi.org/10.1111/jeb.12545>

James F. Crow (1948), ALTERNATIVE HYPOTHESES OF HYBRID VIGOR, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire

James F. Crow (1998), Anecdotal, Historical and Critical Commentaries on Genetics, 90 Years Ago: The Beginning of Hybrid Maize

Liu, J., Li, M., Zhang, Q., Wei, X. and Huang, X. (2020), Exploring the molecular basis of heterosis for plant breeding. *J. Integr. Plant Biol.*, 62: 287-298. <https://doi.org/10.1111/jipb.12804>

Carlo Jucci (1956) Il vigore degli ibridi e la selezione naturale, *Italian Journal of Zoology*, 23:2, 99-110, DOI: 10.1080/11250005609439221, <https://doi.org/10.1080/11250005609439221>

Gianni Barcaccia, Silvia Lorenzetti, Mario Falcinelli, L'eterosi nelle piante: dall'ipotesi genetica di Jones all'era genomica (2014).

Wei X, Zhang J. The optimal mating distance resulting from heterosis and genetic incompatibility. *Sci Adv.* 2018 Nov 7;4(11):eaau5518. doi: 10.1126/sciadv.aau5518. PMID: 30417098; PMCID: PMC6221538.