

La heterosis, esa importante desconocida

José Luis Micol

Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, Campus de Elche

La agricultura es una industria necesaria y milenaria que experimentó en el siglo XX grandes cambios, uno de los cuales fue la introducción en el mercado de las semillas híbridas F1, que los agricultores compran cada año en lugar de usar las obtenidas en una de sus propias cosechas anteriores. Las semillas híbridas F1 comerciales rinden plantas que manifiestan vigor híbrido, un fenómeno de gran relevancia económica cuya base molecular aún no se comprende bien.

El maíz es uno de los mejores ejemplos del éxito de la mejora genética. Domesticado hace unos 9.000 años en Méjico, es la planta con mayor rendimiento de grano por hectárea, ha superado en producción a otros cereales como el trigo y el arroz, se cultiva en latitudes y alturas sobre el nivel del mar muy dispares y genera más de mil productos distintos para alimentación humana o animal, además de bebidas alcohólicas y biocombustibles. El cultivo del maíz se basó exclusivamente en la polinización abierta hasta el siglo XX. Durante el siglo XIX se obtuvieron mediante selección masal centenares de nuevas variedades, mejorándose rasgos como la tolerancia a algunas plagas y enfermedades, el tamaño del grano y el número de sus filas en la mazorca. Sin embargo, el rendimiento del maíz estadounidense apenas varió desde 1866 hasta 1940 (*Figura 1*).

Nueve de cada diez bocados que tomamos tienen su origen directo o indirecto en la siembra de semillas, que los agricultores han obtenido tradicionalmente de una de

sus propias cosechas anteriores. Esta afirmación es válida para muchas especies cultivadas, que son anuales y de propagación sexual. Entre 1915 y 1930 los productores de maíz estadounidenses empezaron a renunciar a sus propias semillas y a comprar las que les ofrecían empresas especializadas, una industria entonces recién nacida y ahora poderosa, cuyo volumen de negocio superará los 50.000 millones de dólares en 2018. La gran mayoría de las semillas que produce esta industria son híbridas F1 y han causado el espectacular incremento del rendimiento del maíz estadounidense en la segunda mitad del siglo XX, que se ha multiplicado por seis (*Figura 1*). El valor comercial de las semillas híbridas F1 se debe a que manifiestan heterosis.

Cuando el fenotipo de la descendencia de un cruceamiento entre especies distintas aunque cercanas o entre individuos de escaso parentesco de una misma especie es superior al de los progenitores se habla de heterosis o vigor híbrido. La superioridad del fenotipo heterótico frente a

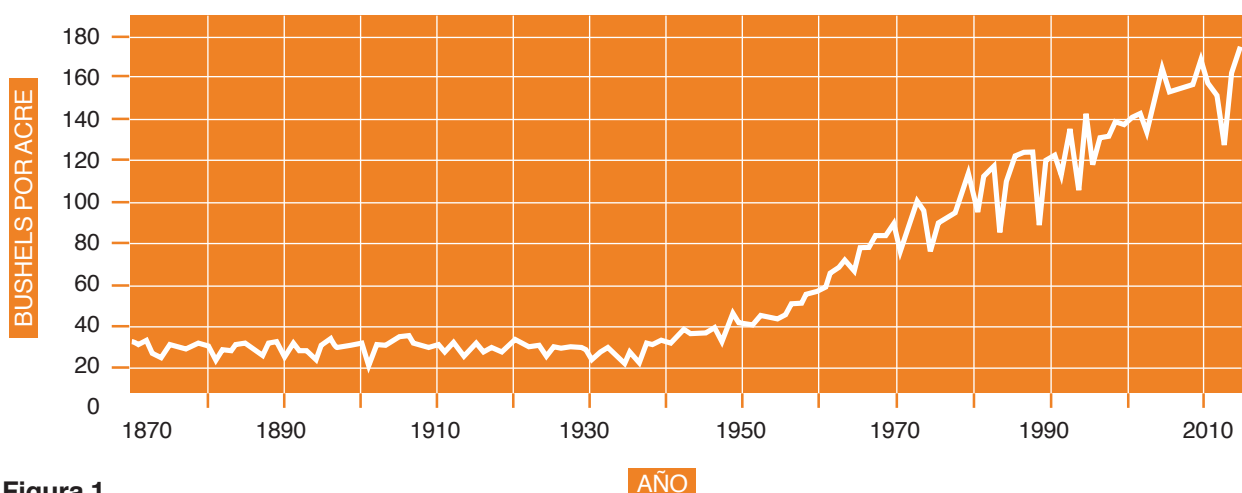


Figura 1

Variación con el tiempo del rendimiento del maíz cultivado en Estados Unidos. Las unidades de medida son el bushel ($\approx 35,2$ litros de grano) y el acre ($\approx 4.046,8$ m²). Datos obtenidos de *Crop Production Historical Track Records, April 2015. National Agricultural Statistics Service. United States Department of Agriculture.*

los parentales se manifiesta en rasgos de interés biotecnológico prioritario, que no están necesariamente relacionados entre sí, que pueden no aparecer conjuntamente y que contribuyen al ritmo de crecimiento, al tamaño y la biomasa, a la adaptabilidad al estrés abiótico y biótico, y al rendimiento. Tanto la hibridación intraespecífica como la interespecífica son fenómenos naturales que han ocurrido numerosas veces a lo largo de la evolución, especialmente en la de las plantas. Un 30% de las angiospermas son alopoliploides: híbridos que han surgido espontáneamente, que contienen todos los cromosomas de al menos dos especies preexistentes y que en consecuencia son permanentemente heterocigóticos y establemente heteróticos. No comentaré aquí los numerosos estudios sobre el vigor híbrido en especies cultivadas alopoliploides, como el trigo.

Para producir semillas híbridas F1 se cruzan dos líneas parentales adecuadamente elegidas, altamente homocigóticas, cada una de las cuales es el resultado de varias generaciones sucesivas de autofecundación. El proceso no es trivial, ya que solo algunos cruzamientos entre líneas puras producen híbridos F1 heteróticos. Además, la heterosis de los híbridos F1 que la manifiestan no se transmite a sus descendientes; de ahí el interés por desentrañar las bases moleculares de este fenómeno, a fin de manipularlo. Comprender la heterosis permitiría optimizar la selección de parejas de líneas parentales, incrementar el vigor de los híbridos F1 comerciales y su transmisión estable a sus descendientes, así como lograr que lo manifiesten plantas no híbridas¹. Aparte del maíz, también el arroz, el sorgo, la colza y el girasol han recibido mucha atención en el ámbito de la producción y comercialización de semillas híbridas F1.

Joseph G. Kölreuter constató en 1763 que un híbrido entre dos variedades de tabaco crecía más que sus progenitores², fenómeno que Charles R. Darwin también observó un siglo después en más de 60 especies de plantas, en las que la estatura de los híbridos intraespecíficos era superior a la de sus líneas parentales, que se habían obtenido mediante autofecundaciones sucesivas³. George H. Shull, primer editor de la revista *Genetics*, que publica la *Genetics Society of America*, acuñó en 1914 el término heterosis, a la que consideró un fenómeno no mendeliano. Durante más de cien años se han discutido varios modelos genéticos para explicar el vigor híbrido, todos los cuales asumen que las líneas parentales de un híbrido heterótico son homocigóticas para diferentes alelos de determinados genes, cuya heterocigosis causa un fenotipo superior a los de los progenitores. Una de estas hipótesis, la de la dominancia, propone que las líneas puras son homocigóticas para alelos recesivos y ligeramente deletéreos de muchos genes que modulan el crecimiento, que son suprimidos (complementados) en el híbrido por los correspondientes dominantes. Según la hipótesis de la sobredominancia los dos alelos de un heterocigoto se expresan más que en cualquiera de los dos homocigotos parentales.

Considerados en conjunto, los numerosos estudios realizados hasta ahora indican que ni la dominancia ni la sobredominancia (ni otras hipótesis como las de la epistasia y la pseudodominancia), explican por sí solas la heterosis, que parece más bien deberse a distintos fenómenos, que se combinan de modos diversos en diferentes cruzamientos entre líneas puras, especies cultivadas y rasgos de interés económico^{4,5}. Algunos autores incluso han llegado a proponer que se abandonen la terminología y las hipótesis clásicas con las que se ha intentado sin éxito explicar formalmente la heterosis⁶. Existen, no obstante, algunos casos de heterosis monogénica o ventaja del heterocigoto que constituyen un ejemplo de sobredominancia de fácil explicación; este es el caso de ciertos heterocigotos para el gen de la deshidrogenasa del alcohol rinden péptidos que forman un heterodímero más estable que cualquiera de los dos homodímeros⁷.

Los análisis genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos, que permiten una mejor comprensión de la variación molecular intraespecífica, se han usado para comparar a los híbridos F1 heteróticos con sus líneas puras parentales. Una de las conclusiones de estos estudios es que las diferencias estructurales entre los genomas parentales no son únicamente de alelismo, ya que a veces se observa la presencia o ausencia de genes que podrían ser relevantes para explicar la heterosis. De hecho, un 10% del genoma de referencia del maíz, el de B73, falta en alguna otra línea⁵. Por otra parte, la mayoría de los genes con distintos niveles de transcritos en las líneas parentales de un híbrido F1 se expresan aditivamente (a un nivel intermedio) en este último; otros, sin embargo, se expresan más en el híbrido que en sus progenitores y casi todos pertenecen a determinadas clases funcionales o redes de regulación, como las de las respuestas al estrés, la producción de energía y el metabolismo del carbono y de las proteínas. Estas observaciones son coherentes con la fotosíntesis y actividad metabólica acrecentadas que caracterizan al fenotipo heterótico. Las diferencias no aditivas entre un híbrido F1 y sus progenitores no siempre coinciden a niveles transcriptómico y proteómico, lo que indica que también subyacen a la heterosis modificaciones de la regulación post-transcripcional y traduccional⁸.

Se está investigando también la heterosis desde una perspectiva epigenética. Se han constatado en la planta modelo *Arabidopsis* incrementos en los niveles de metilación del genoma de híbridos intraespecíficos con respecto a sus progenitores, así como en los niveles de pequeños ARN interferentes, algunos de los cuales participan en la metilación del ADN dirigida por ARN⁹.

Los resultados de los análisis genómicos de diferentes híbridos, de loci de caracteres cuantitativos (*Quantitative Trait Loci*; QTL) del rendimiento y de algunos rasgos distintivos de la domesticación en ciertas plantas cultivadas han identificado variaciones coincidentes en va- >>>

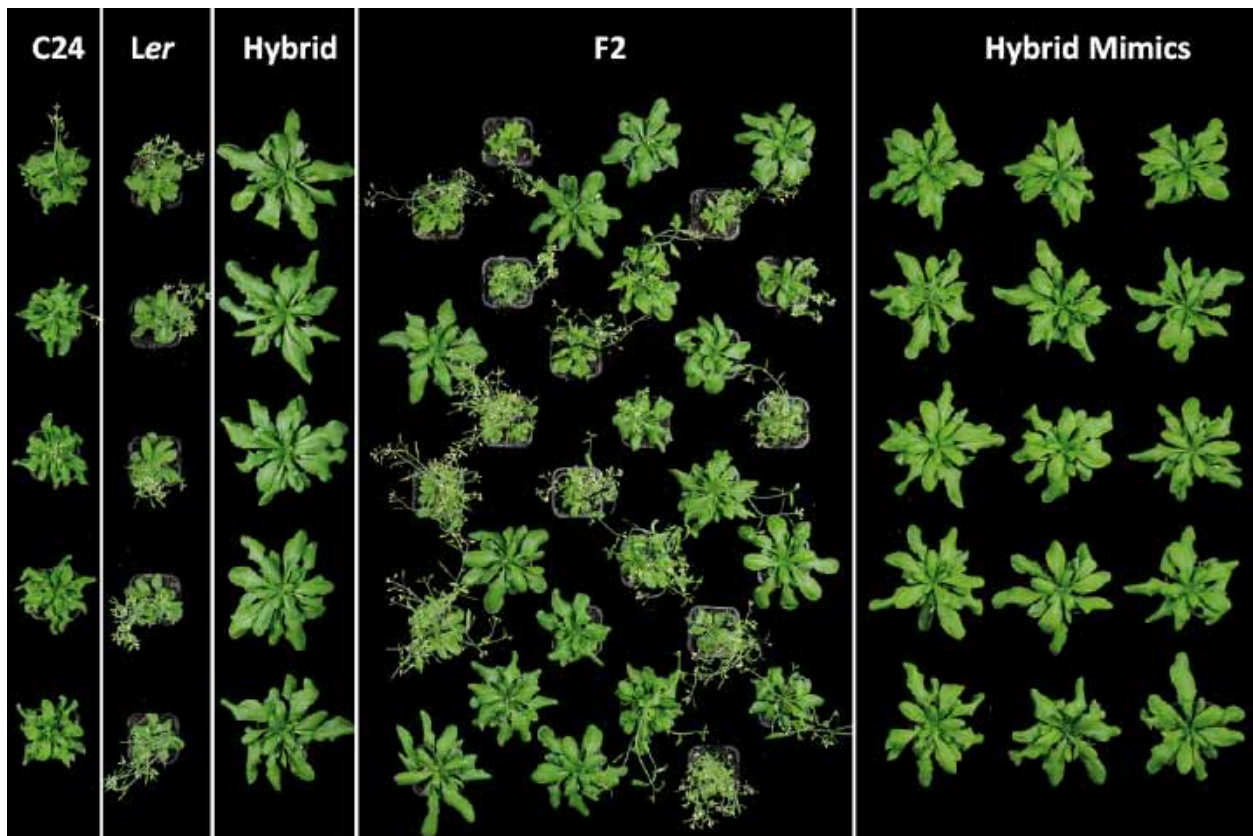


Figura 2

Híbridos de imitación obtenidos por selección recurrente a partir de la descendencia F2 de la autofecundación de un híbrido F1 de C24 × Ler. Reproducido de un comentario de L. Wang¹¹ en <http://atlasofscience.org/hybrid-mimics-a-new-strategy/>, con permiso de los autores y de la revista.

rias facetas del desarrollo floral y del fruto, las respuestas al estrés, la señalización hormonal y el metabolismo de los carbohidratos, procesos que están relacionados con el reloj circadiano. Se ha propuesto que los genes del reloj circadiano *CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1 (CCA1)* y *LATE ELONGATED HYPOCOTYL (LHY)* contribuyen al crecimiento de los híbridos de Arabidopsis. La represión epigenética de *CCA1* y *LHY* durante el día incrementa en los híbridos la producción de clorofila y almidón con respecto a sus progenitores, observación que confirman los fenotipos de la insuficiencia o el exceso de función de estos genes en plantas mutantes o transgénicas¹⁰. El conocido antagonismo entre la defensa y el crecimiento vegetal se hace también patente en la heterosis, ya que algunos híbridos F1 heteróticos de Arabidopsis muestran niveles basales de expresión de genes de defensa y de respuesta al estrés inferiores a los de sus progenitores, mientras que sucede lo contrario con los de respuesta a la auxina. Los híbridos más vigorosos muestran una actividad basal menor de los genes relacionados con el ácido salicílico y mayor de los de respuesta a la auxina¹.

Muchos análisis de QTL sugieren que son centenares los segmentos del genoma que contribuyen al fenotipo

heterótico en el maíz y el arroz⁵. Por el contrario, al menos en determinados casos la heterosis parece depender de solo unos pocos loci. En efecto, algunos intentos de estabilizar los rasgos de interés de los híbridos F1 tuvieron éxito en el tomate (1959), el trigo (1971) y el guisante (1994): se obtuvieron líneas puras tras solo cuatro o cinco generaciones de selección recurrente, que manifestaban y transmitían establemente los rasgos del híbrido F1 del que derivaban. Este abordaje ha sido retomado recientemente en Arabidopsis, cuyos híbridos F1 C24/Ler muestran mayor biomasa y producción de semillas que sus progenitores C24 y Ler (*Landsberg erecta*). En la descendencia F2 de la autofecundación de C24/Ler se seleccionaron las plantas más grandes, para someterlas a varias generaciones de selección recurrente por tamaño. Se obtuvieron así líneas puras F6 (híbridos de imitación; *hybrid mimics*) que mostraban buena parte del fenotipo heterótico del híbrido F1 del que derivaban y lo transmitían establemente a sus descendientes (Figura 2). Tal como cabía esperar, las plantas F6 resultaron ser homocigóticas para muchos de sus genes. Sorprendentemente, los niveles de expresión de dichos genes eran distintos de los de C24 o Ler pero similares a los del híbrido F1 C24/Ler¹¹.

Las semillas híbridas F1 comerciales producen plantas muy uniformes, fértiles y de gran rendimiento, rasgos que no hereda su descendencia. En consecuencia, los agricultores tienen que comprarlas año tras año, opción que les resulta rentable aunque no por ello está exenta de la crítica por parte de algunos sectores de opinión. Unas líneas puras de plantas cultivadas similares a las obtenidas¹¹ podrían ser de extraordinaria utilidad, ya que se comportan como híbridos F1 sin serlo. Estos híbridos de imitación podrían ser complementarios a los híbridos F1 o convertirse en alternativas de bajo coste y especial interés para la agricultura de los países pobres.

BIBLIOGRAFÍA

- Groszmann M, *et al.* (2015). Hormone-regulated defense and stress response networks contribute to heterosis in Arabidopsis F1 hybrids. *Proc Natl Acad Sci USA* **112**, 6397-406.
- Kölreuter JG (1761-1766). *Vorläufige Nachricht von einigen das Geschlecht der Pflanzen betreffenden Versuchen und Beobachtungen, nebst Fortsetzungen 1, 2 und 3*. Leipzig: in der Gleditschischen Handlung.
- Darwin CR (1876). *The Effects of Cross and Self-fertilisation in the Vegetable Kingdom*. John Murray, London.
- Fu D, *et al.* (2015). What is crop heterosis: new insights into an old topic. *J Appl Genet* **56**, 1-13.
- Schnable PS y Springer NM (2013). Progress toward understanding heterosis in crop plants. *Annu Rev Plant Biol* **64**, 71-88.
- Birchler JA, *et al.* (2010). Heterosis. *Plant Cell* **22**, 2105-12.
- Schwartz D (1973). Single gene heterosis for alcohol dehydrogenase in maize: the nature of the subunit interaction. *Theor Appl Genet* **43**, 117-20.
- Chen ZJ (2013). Genomic and epigenetic insights into the molecular bases of heterosis. *Nat Rev Genet* **14**, 471-82.
- Groszmann M, *et al.* (2013). The role of epigenetics in hybrid vigour. *Trends Genet* **29**, 684-90.
- Ni Z, *et al.* (2009). Altered circadian rhythms regulate growth vigour in hybrids and allopolyploids. *Nature* **457**, 327-31.
- Wang L, *et al.* (2015). Hybrid mimics and hybrid vigor in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci USA* **112**, 4959-67.