

Relevancia de los elementos genéticos móviles (EGM) en biología y evolución: desde los primeros homínidos hasta los humanos modernos – Revisión

Gabriel Dorado ¹, Fernando Luque ², Francisco José Esteban ³, Plácido Pascual ⁴, Inmaculada Jiménez ⁵, Francisco Javier S. Sánchez-Cañete ⁶, Patricia Raya ⁷, Teresa E. Rosales ⁸, Víctor F. Vásquez ⁹, Pilar Hernández ¹⁰

¹ Author for correspondence, Dep. Bioquímica y Biología Molecular, Campus Rabanales C6-1-E17, Campus de Excelencia Internacional Agroalimentario (ceiA3), Universidad de Córdoba, 14071 Córdoba (Spain), eMail: <bb1dopeg@uco.es>; ² Laboratorio de Producción y Sanidad Animal de Córdoba, Ctra. Madrid-Cádiz km 395, 14071 Córdoba; ³ Servicio de Informática, Edificio Ramón y Cajal, Campus Rabanales, Universidad de Córdoba, 14071 Córdoba; ⁴ Laboratorio Agroalimentario de Córdoba, Consejería de Agricultura y Pesca, Junta de Andalucía, 14004 Córdoba; ⁵ IES Puertas del Campo, Avda. San Juan de Dios 1, 51001 Ceuta; ⁶ EE.PP. Sagrada Familia de Baena, Avda. Padre Villoslada 22, 14850 Baena (Córdoba); ⁷ Dep. Radiología y Medicina Física, Unidad de Física Médica, Facultad de Medicina, Avda. Menéndez Pidal s/n, Universidad de Córdoba, 14071 Córdoba; ⁸ Laboratorio de Arqueobiología, Avda. Juan Pablo II s/n, Universidad Nacional de Trujillo, 13011 Trujillo (Peru); ⁹ Centro de Investigaciones Arqueobiológicas y Paleoecológicas Andinas Arqueobios, C/. Martínez de Compañón 430-Bajo 100, Urbanización San Andrés, 13008 Trujillo (Peru); ¹⁰ Instituto de Agricultura Sostenible (IAS), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Alameda del Obispo s/n, 14080 Córdoba.

ABSTRACT

The more we discover about ancient biology, the more fascinated we are. An example of that is what made us human. Besides the three previously reviewed surprises (*NOTCH2NL* genes, spurious transcription and nucleic-acid methylation), mobile genetic elements (MGE) were also involved in the evolution from first hominids to modern humans. The most relevant MGE are transposable elements (TE) or transposons. They are parasites that can cause pathologies and even death, so we fight them. But that is a difficult task, since they hide inside our genome, becoming part of us. Surprisingly, some of them become beneficial eventually. That way, the placenta was generated and our immune system was enhanced. Even more relevant is their implication in making us human. Yet, their deregulation may be involved in diseases, including neurodegenerative ones and cancer. They are so powerful that are being used to build a genome engineering toolbox in applied biology, which should allow to treat diseases like cancer.

Key words: Retrotransposons, retroviruses, addictions, stress, diet, epigenetics, adaptation, evolution.

RESUMEN

Cuanto más descubrimos sobre la biología antigua, más nos fascina. Un ejemplo de ello es lo que nos hizo humanos. Además de las tres sorpresas reseñadas anteriormente (genes *NOTCH2NL*, transcripción espuria y metilación de ácidos nucleicos), los elementos genéticos móviles (EGM) también intervinieron en la evolución desde los primeros homínidos hasta los humanos modernos. Los EGM más relevantes son los elementos transponibles (ET) o transposones. Son parásitos que pueden causar patologías e incluso la muerte, por lo que luchamos contra ellos. Pero es una tarea difícil, ya que se esconden dentro de nuestro genoma, formando parte de nosotros. Sorprendentemente, algunos de ellos acaban siendo beneficiosos. Así se generó la placenta y se mejoró nuestro sistema inmunitario. Aún más relevante es su implicación en hacernos humanos. Sin embargo, su desregulación puede estar implicada en enfermedades, incluidas las neurodegenerativas y el cáncer. Son tan potentes que se están utilizando para construir una caja de herramientas de ingeniería genómica en biología aplicada, que debería permitir tratar enfermedades como el cáncer.

Palabras clave: Retrotransposones retrovirus adicciones estrés dieta epigenética adaptación evolución.

1. Introducción

La evolución humana es un tema fascinante. Era apasionante cuando la arqueología se consideraba una disciplina social. Y es aún más excitante ahora que también es un tema científico. Eso se ha logrado gracias a la unión entre la arqueología clásica y la biología molecular moderna, como hemos descrito anteriormente (Dorado et al, 2007-2023). Dicha interacción ha permitido descifrar temas previamente insolubles (Dorado et al, 2007). Uno de ellos es la base molecular de la transición de los primeros homínidos a los humanos modernos. En otras palabras, lo que nos hizo humanos. Curiosamente, y tal vez como se esperaba, no hubo un solo factor biológico, sino varios, involucrados en tan formidable evolución. Incluyen los que hemos revisado previamente como: i) duplicación, reparación y conversión de genes Notch Homolog 2 (*NOTCH2*) en Notch Homolog 2 N-terminal-Like (*NOTCH2NL*) (Dorado et al, 2018); ii) transcripción generalizada o espuria en ARN no codificante, que posteriormente adquirió funcionalidad (Dorado et al, 2020); y iii) metilación de ácidos nucleicos (Dorado et al, 2022). Asimismo, iv) elementos genéticos móviles (EGM), como se revisa en este trabajo. Entre otros cambios, generaron un aumento del volumen cerebral en general, y de su corteza en particular, permitiendo el desarrollo de características específicas de los humanos que nos diferencian de otros animales (irracionales).

Los elementos genéticos móviles incluyen diferentes tipos, como los elementos transponibles (ET) o transposones. Fueron descubiertos por Barbara McClintock en el maíz (*Zea mays*) en 1948 (Fig. 1). Son extremadamente abundantes en eucariotas, principalmente en animales y plantas. Así, los retrotransposones representan entre el 45% y el 48% de los genomas de mamíferos, así como entre el 48% y el 85% de los genomas de plantas. Como consecuencia, aumentan el “ruido” de fondo intrínseco de los genomas eucariotas (Palazzo y Koonin, 2020). Además, los EGM llevan a cabo transferencias genéticas horizontales significativas en el microbioma intestinal (Sheahan et al, 2024). Esto puede lograrse mediante conjugación o transducción de fagos. Dichos intercambios genéticos pueden tener consecuencias opuestas: i) mejorar nuestra salud con nuevas capacidades metabólicas; o ii) causar efectos

negativos. Ejemplos importantes de ello son la desintoxicación de sales biliares por microbios comensales, o la resistencia a antibióticos de los patógenos, respectivamente (Jiang et al, 2019).

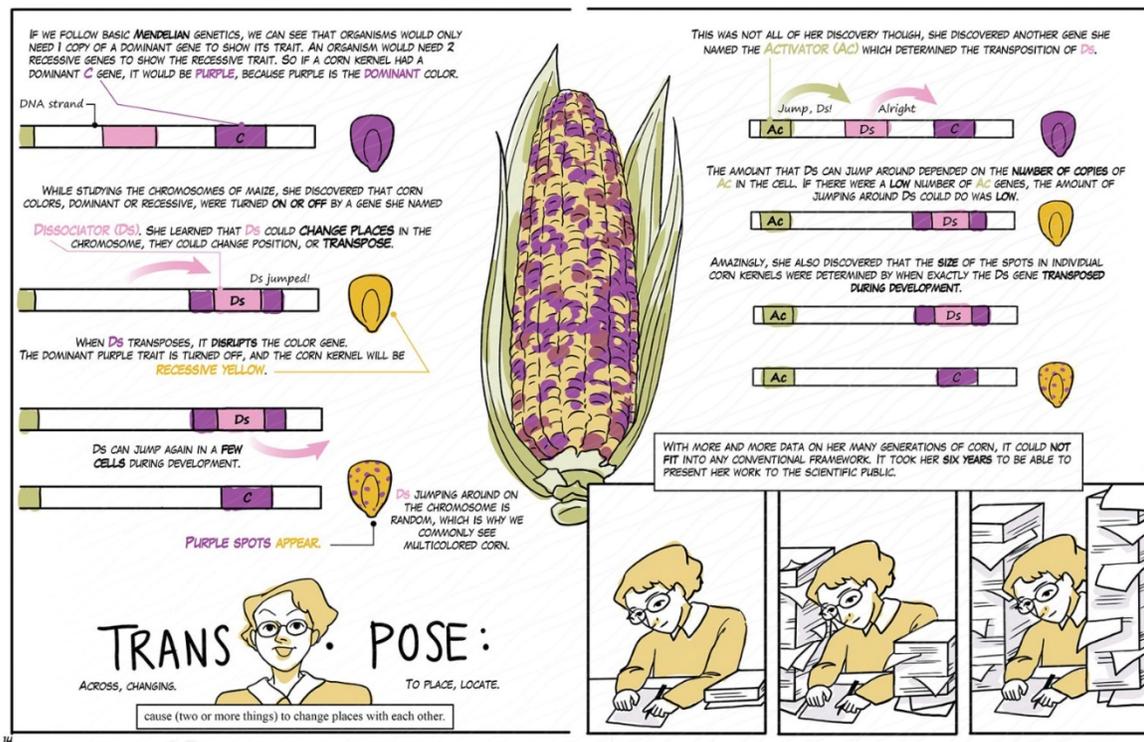


Figura 1. Descubrimiento de los transposones. Los elementos móviles genéticos fueron descubiertos por Barbara McClintock en el maíz. © 2020 Association of Medical Illustrators. The Life of Barbara McClintock and Her Jumping Gene 2020 Association of Medical Illustrators. The Life of Barbara McClintock and Her Jumping Gene <<https://meetingarchive.ami.org/2020/project/the-life-of-barbara-mcclintock-and-her-jumping-gene>>.

2. Clasificación de los elementos genéticos móviles

Los elementos genéticos móviles ancestrales han generado una sorprendente variedad. Entre ellos se encuentran plásmidos, transposones, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR; Dorado et al, 2017), islas genómicas (IGE o IG), integrones, intrones, secuencias de inserción (SI) con intrones (SItrones), agentes virales e inteínas. Los más relevantes son los elementos transponibles. Son extremadamente diversos, debido a su alta tasa de mutación, abundancia y diferentes mecanismos de replicación. Además, existen los ET híbridos, que pueden ser complejos. Los ET se clasifican teniendo en cuenta sus mecanismos de transposición, similitudes de secuencia y relaciones estructurales.

Existen dos clases principales en función de la naturaleza de su ácido nucleico: Clase 1 (retrotransposones, que se transponen mediante un intermediario de ARN) y Clase 2 (transposones de ADN). Curiosamente, los ET bacterianos son principalmente SI, correspondientes a la clase 2. Se han utilizado herramientas filogenéticas y bioinformáticas para clasificarlos y mostrarlos en gráficos 2D y 3D (Wicker et al, 2007; Arkhipova, 2017, Pappalardo et al, 2021; Camargo et al, 2024), como se muestra a continuación (Fig. 2). También se han publicado bases de datos de ADN repetitivo, como Repbase <<https://www.girinst.org/repbase>> (Kapitonov y Jurka (2008).

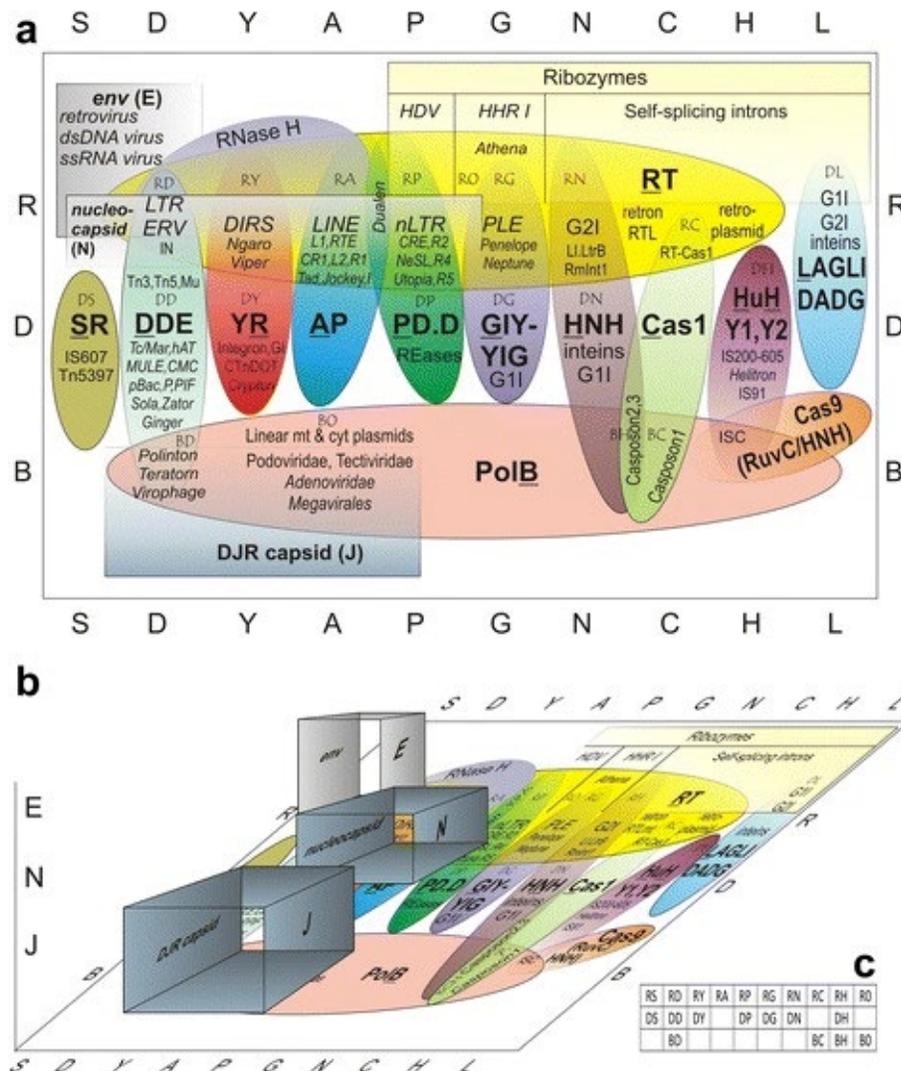


Figura 2. Elementos transponibles. Representaciones 2D (a y c) y 3D (b) de ET. Dicha clasificación se basa en sus componentes de replicación, integración y estructura. © El autor, en BioMed Central (Arkhipova, 2017).

3. Los elementos genéticos móviles surgen como parásitos: carrera armamentista con los hospedadores

Los elementos genéticos móviles surgieron originalmente como parásitos moleculares, que provocan mecanismos de defensa en los hospedadores. Esto se puede representar gráficamente, teniendo en cuenta la movilidad y el egoísmo (Koonin et al, 2020), como se muestra a continuación (Fig. 3).

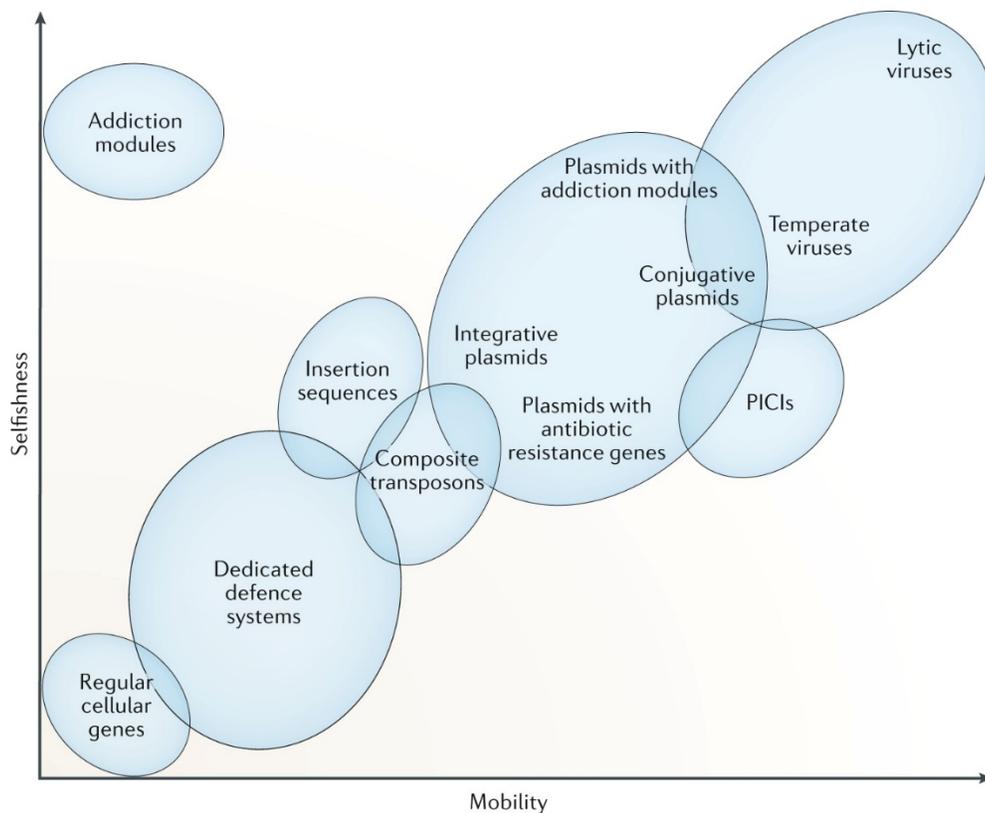


Figura 3. Elementos genéticos móviles y sistemas de defensa. El diagrama muestra la conexión inextricable e interesante entre los EGM y los sistemas anti-EGM del hospedador. © 2020 Springer Nature Switzerland (Koonin et al, 2020).

De hecho, el genoma humano contiene restos de antiguos retrovirus, prueba de la guerra que libramos (y seguimos librando) contra ellos. Como ejemplo interesante, se ha descubierto que algunas infecciones retrovirales antiguas son responsables de cargas patógenas vinculadas a las adicciones. Se cree que solo uno de ellos sigue replicándose: HERV-K HML2 (HK2), mostrando diferentes variantes en diferentes humanos. La razón que explica tal efecto es que una de esas variantes está integrada

cerca de un gen relacionado con la actividad dopaminérgica cerebral. Curiosamente, dicha variante es más frecuente en drogadictos, estando asociada a dichas adicciones (Karamitros et al, 2018). Asimismo, los EGM puede producir mutaciones y pueden estar implicados en patologías como el cáncer, los trastornos autoinmunitarios y las enfermedades infecciosas (Ferrari et al, 2021).

4. Algunos elementos genéticos móviles pueden tener efectos positivos con el tiempo

Algunos parásitos son estrictos y siempre permanecen así. Sin embargo, ese no es el mejor enfoque evolutivo. De hecho, los parásitos letales o demasiado agresivos pueden matar a los hospedadores, lo que puede eventualmente conducir a la extinción del parásito. Es por eso que este comportamiento puede evolucionar hacia un parasitismo menos agresivo o no letal; con la posibilidad de evolucionar aún más hasta la simbiosis. Eso representa una Estrategia Evolutivamente Estable (EEE), como se describió previamente (Smith, 1972). De hecho, algunos EGM evolucionan de esa manera, contribuyendo a remodelar los genomas y la evolución de sus hospedadores. De esta manera, pueden generar características y capacidades útiles para estos últimos.

En estos escenarios, es interesante notar que los mamíferos se clasifican como: i) monotremas (equidnas y ornitorrincos), que ponen huevos; ii) marsupiales (como los canguros); y iii) placentarios (como los humanos), que han desarrollado placenta. Esto tiene implicaciones significativas. En ausencia de placenta, el embrión debe protegerse con una cáscara de huevo. De lo contrario, sería destruido por el sistema inmunitario de la madre, ya que sus proteínas serían reconocidas como de un organismo diferente, de manera similar a lo que sucede con las infecciones. Pero en tal situación, el crecimiento del embrión está limitado por los nutrientes dentro de ese recipiente. Las especies que ponen huevos pueden ser nidícolas (que permanecen en el nido hasta completar su desarrollo) o nidífugas (que abandonan el nido poco después de la eclosión). Una evolución posterior en los mamíferos implica dar a luz a crías en una etapa muy temprana del desarrollo. En tal caso, deben adherirse a un pezón (que en algunas especies está dentro de una bolsa llamada marsupio) para nutrirse de su leche.

Un sistema mucho más elaborado en los mamíferos es el desarrollo de la placenta (Fig. 4).

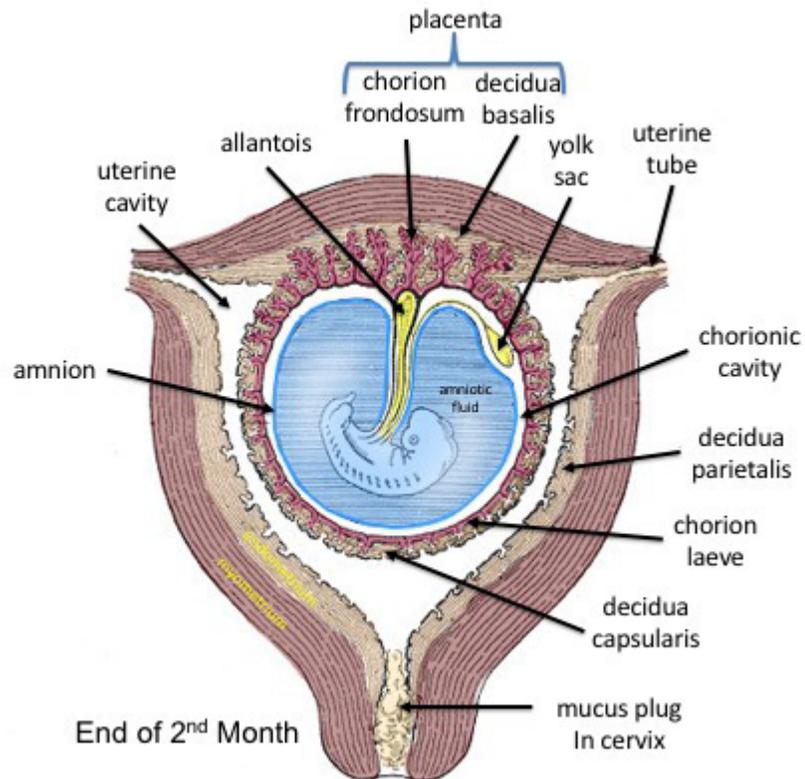


Figura 4. Placenta humana. Feto en la octava semana de desarrollo, donde se muestran la placenta y otras estructuras del embrión y la madre. © 2019 Dennis M DePace, Wikimedia Commons <<http://commons.wikimedia.org>> y Creative Commons <<http://creativecommons.org>>.

La placenta se adhiere al útero de la madre y protege al embrión. De esa manera, puede permanecer dentro y nutrirse de la madre durante un período mucho más largo. Eso permite dar a luz crías mucho más desarrolladas, aumentando sus probabilidades de supervivencia. De hecho, la placenta es un tejido como ningún otro, que funciona como un increíble guardián. Así, debe: i) proteger al embrión del sistema inmunitario de la madre (que de lo contrario lo mataría); ii) permitir el paso de oxígeno, anticuerpos y nutrientes de la madre; y iii) permitir la salida de dióxido de carbono y desechos del embrión. Esto puede parecer imposible, pero, sorprendentemente, tal hazaña se logró mediante una infección de un antiguo retrovirus.

Los retrovirus tienen genomas hechos de ARN, que codifica enzimas de transcriptasa inversa o retrotranscriptasa. Después de invadir a la célula hospedadora, estas

enzimas retrotranscriben el ARN del virus en ADN. Luego, utilizan enzimas integrasas para integrarse en el genoma (ADN) de la célula hospedadora. El virus se considera entonces un provirus, ya que se camufla como parte del genoma del hospedador. Uno de estos virus es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Ahora es cuando la historia del origen de la placenta de los mamíferos se vuelve sorprendente. Uno de estos virus infectó a una hembra de vertebrado que ponía huevos hace unos 200 millones de años. Por casualidad, dicho virus infectó un óvulo, que por suerte fue fecundado por un espermatozoide. Por lo tanto, la descendencia generada tenía copias de dicho virus en todas sus células. Afortunadamente, dicha infección no mató a la descendencia ni a la madre en ese momento.

En este punto, es interesante notar que los virus generalmente se fusionan con moléculas para infectar células. En esta fascinante historia, el virus produjo una proteína (sincitina) que permitió al embrión fusionar células, generando un sincitio o simplasma. Media la fusión del citotrofoblasto placentario, y permite así la morfogénesis placentaria. Así, el feto forma un saco lleno de líquido amniótico, que se vuelve grueso en un lado (la placenta) y se adhiere al útero. La capa más externa de la placenta es una capa de células que se han fusionado, como se describió anteriormente, formando una pared especial que evita que los flujos sanguíneos de la madre y cría se mezclen (sincitiotrofoblasto), al estar en contacto con el útero. Se trata de un logro notable, ya que la placenta puede hacer lo que ningún otro tejido es capaz: i) conecta a la madre con la cría para algunas funciones necesarias para el crecimiento del feto; pero al mismo tiempo ii) los mantiene como dos sistemas inmunitarios independientes y separados, de modo que no se destruyan entre sí (Mi et al, 2000, Mitra, 2020).

Además, los EGM también puede mejorar el sistema inmunitario de sus hospedadores, como se muestra en el siguiente ejemplo para la protección contra las infecciones por VIH (Fig. 5). Esto implica: a) la expresión de ARNm de retrovirus endógenos humanos (RVEh), que puede hibridar con el ARN del VIH. Dicho ARN bicatenario (ARNdc) no se puede traducir en proteínas. Además, se identifican como patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), que desencadenan defensas celulares; b) interacción

de las proteínas RVEh con las del VIH, lo que interfiere en su ensamblaje y liberación; y c) unión de las proteínas RVEh a receptores celulares del VIH, lo que impide la unión y la entrada externa del VIH. Curiosamente, las infecciones por VIH pueden desencadenar la sobreexpresión del RVEh, lo que mantiene y potencia aún más estos efectos protectores del sistema inmunitario del hospedador (Grandi and Tramontano, 2018).

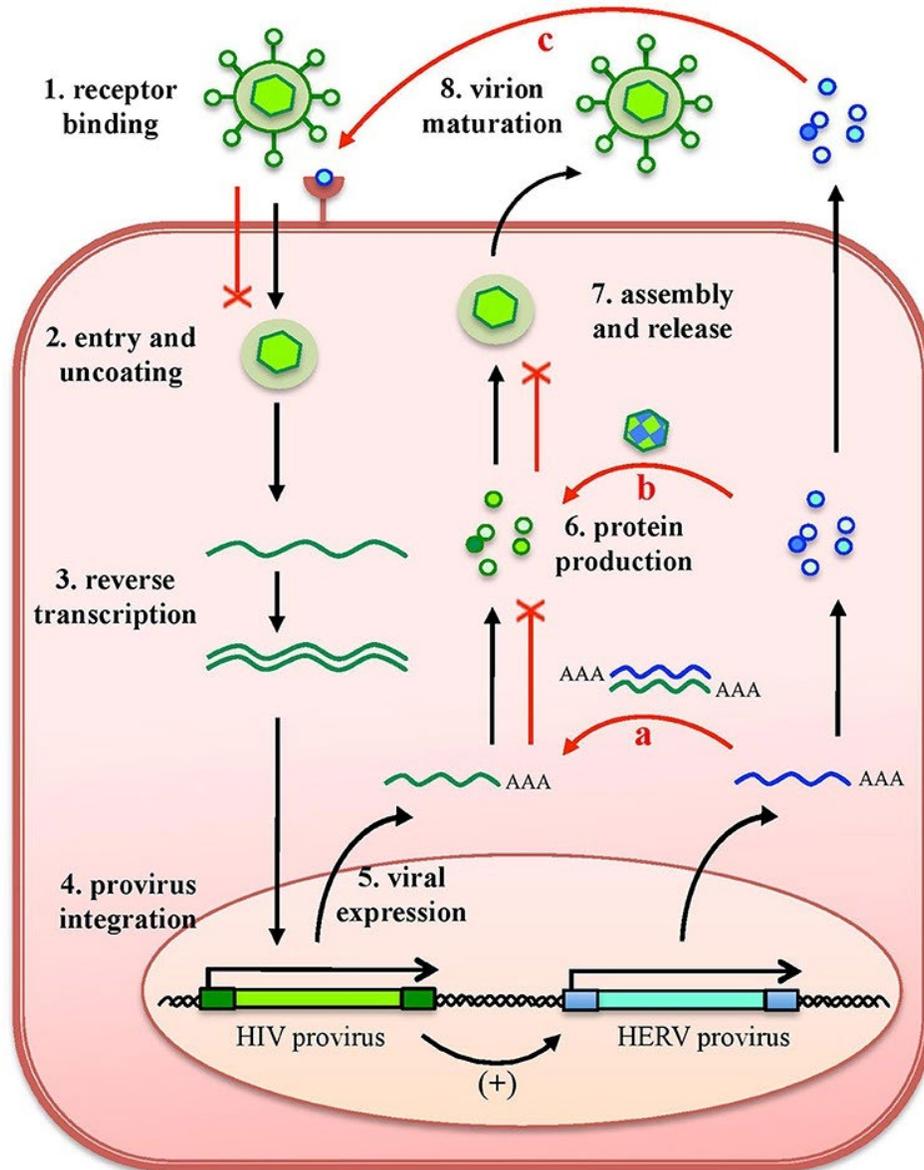


Figura 5. Mejoras del sistema inmunitario por parte de antiguos retrovirus endógenos humanos. Los efectos protectores de RVEh (líneas rojas) se muestran mediante el deterioro de la infección por VIH. **a)** generación de ARNc; **b)** interacción con proteínas del VIH; y **c)** unión a receptores celulares del VIH. © Los autores, en Frontiers Media (Grandi and Tramontano, 2018).

Lo más importante es que los EGM participaron en el desarrollo del sistema nervioso de los mamíferos en general, y del cerebro de los primates en particular (Fig. 6), lo que contribuyó a convertirnos en humanos. Esto incluye: i) ARN no codificante derivado de ET; ii) proteínas generadas a partir de retrotransposones; iii) sitios reguladores de ARN producidos por la exonización de ET, que modulan la estabilidad y la traducción de ARNm; iv) potenciadores que se originan de elementos reguladores (ER), que proporcionan sitios de unión de factores tisulares (FT), modificando aún más la transcripción de genes cerebrales; y v) organizadores genómicos 3D, que modulan la expresión de genes específicos del cerebro (Ferrari et al, 2021).

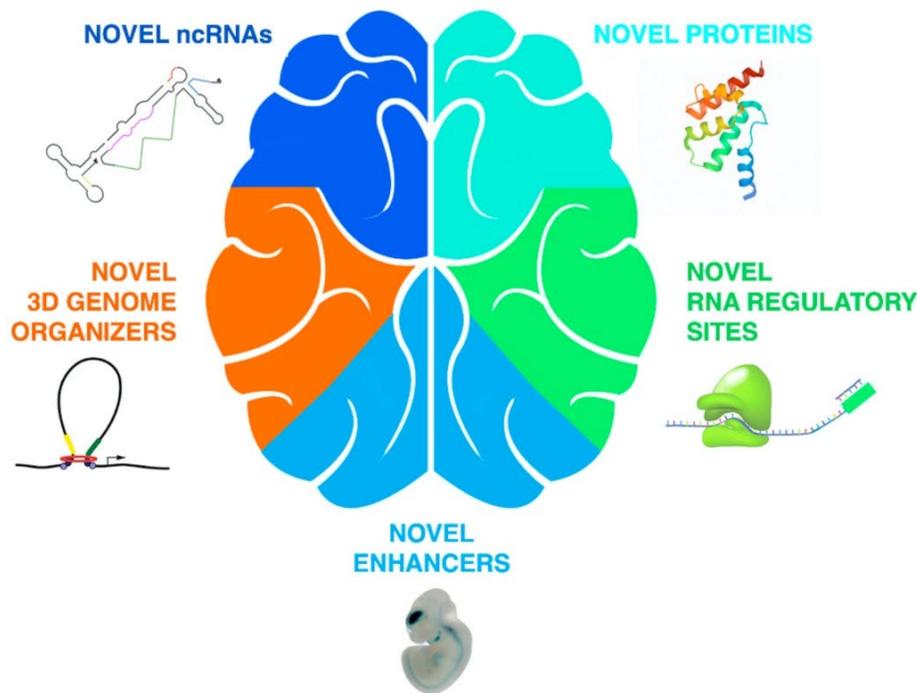


Figura 6. Participación de los retrotransposones en la evolución cerebral. Se muestran cinco tipos de exaptación de elementos reguladores (en el sentido de las agujas del reloj, desde el lado superior izquierdo): i) ARN no codificante generado a partir de ET; ii) proteínas de retrotransposones; iii) exonización de ET, que genera sitios de regulación del ARN; iv) potenciadores producidos a partir de ER; y v) organizadores genómicos 3D. © Los autores, en MDPI (Ferrari et al, 2021).

5. Observaciones finales y perspectivas futuras

Las EGM participan en el control transcripcional y postranscripcional de la expresión génica, incluida la organización de la cromatina. Por lo tanto, modulan la dinámica del genoma, la interacción con el medio ambiente, la adaptación y la evolución. No es

sorprendente que exista una correlación entre su actividad y factores ambientales como el estrés y la dieta. Esto puede lograrse mediante cambios epigenéticos, incluidas modificaciones de histonas, metilaciones de ácidos nucleicos (Dorado et al, 2022) y transcripción de ARN no codificante (Dorado et al, 2020). De esa manera, los ET pueden permanecer activos por transposición y propagación a diferentes lugares del genoma, evadiendo así los mecanismos de silenciamiento del hospedador. Dicha actividad es inicialmente patogénica, generando una mayor tasa de mutación y enfermedades en el hospedador. Pero la mayor diversidad genética producida puede resultar beneficiosa en algunos casos, incluidas las innovaciones regulatorias, permitiendo que la selección natural actúe sobre ella (Pappalardo et al, 2021).

En resumen, estuvimos y estamos en guerra con los EGM. Al principio de la infección, son perjudiciales e incluso nos matan, pero algunos de ellos permanecen en nuestros genomas y, aunque originalmente son dañinos, con el tiempo algunos de ellos se vuelven ventajosos. Así que, de alguna manera, domesticamos algunos EGM, pero esos EGM también nos domesticaron a nosotros. Una parte de nosotros se convirtió en EGM, y otra parte de los EGM se convirtió en humana, ambos comportándose como simbioses. Mientras la carrera armamentista entre los hospedadores y los ET continúa como una lucha interminable con algunos EGM, se ha propuesto construir una caja de herramientas de ingeniería genómica, para potenciar la biología aplicada y tratar enfermedades como el cáncer. De esa manera, podremos aprovechar aún más su potencial (Zhang et al, 2024).

Agradecimientos. Financiado por el “Ministerio de Economía y Competitividad” (proyecto MINECO BIO2015-64737-R) y el “Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria” (MINECO e INIA RF2012-00002-C02-02); “Consejería de Agricultura y Pesca” (041/C/2007, 75/C/2009 y 56/C/2010), “Consejería de Economía, Innovación y Ciencia” (P11-AGR-7322) y “Grupo PAI” (AGR -248) de la “Junta de Andalucía”; y “Universidad de Córdoba” (“Ayuda a Grupos”), España.

6. Referencias

- Arkhipova IR (2017): Using bioinformatic and phylogenetic approaches to classify transposable elements and understand their complex evolutionary histories. *Mobile DNA* 8: 19 (14 pp).
- Camargo AP, Roux S, Schulz F, Babinski M, Xu Y, Hu B, Chain PSG, Nayfach S, Kyrpides NC (2024): Identification of mobile genetic elements with geNomad. *Nature Biotechnology* 42: 1303-1312.
- Dorado G, Gálvez S, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2021a): Analyzing modern biomolecules: the revolution of nucleic-acid sequencing – Review. *Biomolecules (section Molecular Genetics)* 11: 1111 (18 pp).
- Dorado G, Jiménez I, Rey I, Sánchez-Cañete FJS, Luque F, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2013): Genomics and proteomics in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 7: 47-63.
- Dorado G, Luque F, Esteban FJ, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2021b): Molecular biology to infer phenotypes of forensic and ancient remains in bioarchaeology – Review. *Archaeobios* 15: 49-64.
- Dorado G, Luque F, Esteban FJ, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2023): Archaeology and phylogeny to ascertain the evolution of amniotic egg and viviparity – Review. *Archaeobios* 18: 103-112.
- Dorado G, Luque F, Esteban FJ, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2022): Involvement of nucleic-acid methylation on biology and evolution: from first hominids to modern humans – Review. *Archaeobios* 17: 104-116.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Pérez-Jiménez M, Raya P, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2015): Second-generation nucleic-acid sequencing and bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 9: 216-230.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Pérez-Jiménez M, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Martín J, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2016): Sequencing ancient RNA in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 10: 103-111.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF (2017): Clustered Regularly-Interspaced

- Short-Palindromic Repeats (CRISPR) in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 11: 179-188.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2018): Evolution from first hominids to modern humans: philosophy, bioarchaeology and biology - Review. *Archaeobios* 12: 69-82
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2019): Bioarchaeology to bring back scents from extinct plants - Review. *Archaeobios* 13: 66-75.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2020): Implications of non-coding RNA on biology and evolution: from first hominids to modern humans - Review. *Archaeobios* 14: 107-118.
- Dorado G, Rey I, Rosales TE, Sánchez-Cañete FJS, Luque F, Jiménez I, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Vásquez VF (2009): Ancient DNA to decipher the domestication of dog (REVIEW). *Archaeobios* 3: 127-132.
- Dorado G, Rey I, Rosales TE, Sánchez-Cañete FJS, Luque F, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Hernández P, Vásquez VF (2010): Biological mass extinctions on planet Earth (REVIEW). *Archaeobios* 4: 53-64.
- Dorado G, Rosales TE, Luque F, Sánchez-Cañete FJS, Rey I, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Vásquez VF, Hernández P (2011): Ancient nucleic acids from maize - A review. *Archaeobios* 5: 21-28.
- Dorado G, Rosales TE, Luque F, Sánchez-Cañete FJS, Rey I, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Vásquez VF, Hernández P (2012): Isotopes in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 6: 79-91.
- Dorado G, Sánchez-Cañete FJS, Pascual P, Jiménez I, Luque F, Pérez-Jiménez M, Raya P, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2014): Starch genomics and bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 8: 41-50.
- Dorado G, Vásquez V, Rey I, Luque F, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Hernández P (2008): Sequencing ancient and modern genomes (REVIEW). *Archaeobios* 2: 75-80.
- Dorado G, Vásquez V, Rey I, Vega JL (2007): Archaeology meets Molecular Biology (REVIEW). *Archaeobios* 1: 1-2.
- Ferrari R, Grandi N, Tramontano E, Dieci G (2021): Retrotransposons as Drivers of Mammalian Brain Evolution. *Life* 11: 376 (29 pp).

- Grandi N, Tramontano E (2018): Human endogenous retroviruses are ancient acquired elements still shaping innate immune responses. *Frontiers in Immunology* 9: 2039 (16 pp).
- Jiang X, Hall AB, Xavier RJ, Alm EJ (2019): Comprehensive analysis of chromosomal mobile genetic elements in the gut microbiome reveals phylum-level niche-adaptive gene pools. *PLoS One* 14: e0223680 (22 pp).
- Kapitonov VV, Jurka J (2008): A universal classification of eukaryotic transposable elements implemented in Repbase. *Nature Reviews Genetics* 9: 411-412.
- Karamitros T, Hurst T, Marchi E, Karamichali E, Georgopoulou U, Mentis A, Riepsaame J, Lin A, Paraskevis D, Hatzakis A, McLauchlan J, Katzourakis A, Magiorkinis G (2018): Human Endogenous Retrovirus-K HML-2 integration within RASGRF2 is associated with intravenous drug abuse and modulates transcription in a cell-line model. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115: 10434-10439.
- Koonin EV, Makarova KS, Wolf YI, Krupovic M (2020): Evolutionary entanglement of mobile genetic elements and host defence systems: guns for hire. *Nature Reviews Genetics* 21: 119-131.
- Mi S, Lee X, Li X, Veldman GM, Finnerty H, Racie L, LaVallie E, Tang XY, Edouard P, Howes S, Keith JC Jr, McCoy JM (2000): Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* 403: 785-789.
- Mitra A (2020): How the placenta evolved from an ancient virus. Web text <<https://why.org/segments/the-placenta-went-viral-and-protomammals-were-born>> and audio <<https://why-od.streamguys1.com/news/0131PLACENTAweb.mp3>>.
- Palazzo AF, Koonin EV (2020): Functional long non-coding RNAs evolve from junk transcripts. *Cell* 183: 1151-1161.
- Pappalardo AM, Ferrito V, Biscotti MA, Canapa A, Capriglione T (2021): Transposable elements and stress in vertebrates: an overview. *International Journal of Molecular Sciences* 22: 1970 (16 pp).
- Sheahan ML, Coyne MJ, Flores K, Garcia-Bayona L, Chatzidaki-Livanis M, Sundararajan A, Holst AQ, Barquera B, Comstock LE (2024): A ubiquitous mobile genetic element disarms a bacterial antagonist of the gut microbiota. *Science* 386: 414–420.
- Smith, JM (1972). "Game Theory and The Evolution of Fighting". On *Evolution*. Edinburgh University Press, Edinburgh.
- Wicker T, Sabot F, Hua-Van A, Bennetzen JL, Capy P, Chalhoub B, Flavell A, Leroy P, Morgante M, Panaud O, Paux E, SanMiguel P, Schulman AH (2007): A unified

classification system for eukaryotic transposable elements. *Nature Reviews Genetics* 8: 973-982.

Zhang T, Tan S, Tang N, Li Y, Zhang C, Sun J, Guo Y, Gao H, Cai Y, Sun W, Wang C, Fu L, Ma H, Wu Y, Hu X, Zhang X, Gee P, Yan W, Zhao Y, Chen Q, Guo B, Wang H, Zhang YE (2024): Heterologous survey of 130 DNA transposons in human cells highlights their functional divergence and expands the genome engineering toolbox. *Cell* 187: 3741-3760.