

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT

Endogeensete retroviiruste ja teiste korduselementide ekspressioon psoriaatilises nahas

Magistritöö

30 EAP

Freddy Lättekivi

Juhendajad: prof. Sulev Kõks

prof. Margus Pooga

TARTU 2017

Endogeensete retroviiruste ja teiste korduselementide ekspressioon psoriaatilises nahas

Inimese endogeensed retroviirused (HERV-id) moodustavad ligikaudu 8-10% inimese genoomist. HERV-ide ekspresseerumist on seostatud erinevate autoimmuunhaiguste tekkega. Psoriaasi kontekstis on HERV-ide ekspressiooni ka varem uuritud, kuid tulemused olnud vastukäivad ning meetodid piiratud.

Käesolevas töös kirjeldati HERV-ide ja teiste korduselementide ekspressiooni kogu RNA sekveneerimise andmete põhjal, mis andis senisest parema ülevaate kõikide korduselementide ekspresseerumisest psoriaatilises nahas. Tuvastati märkimisväärne korduselementide ekspressioon nii psoriaasi patsientide kui ka tervete kontrollgrupi indiviidide nahas. Teostatud erinevalt ekspresseerunud elementide analüüsi tulemusena kirjeldati üldise foonina HERV-ide ja teiste korduselementide supressiooni nii psoriaasi põdevate inimeste visuaalselt terves kui ka lööbelises nahas.

Märksõnad: korduselemendid, endogeensed retroviirused, autoimmuunsus, psoriaas, RNA sekveneerimine

CERCS: B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

Transcriptional landscape of human endogenous retroviruses (HERVs) and other repeated elements in psoriatic lesions

HERVs make up at least 8-10% of the human genome. Transcripts originating from these loci as well as proteins encoded by them have been detected in various tissues. HERVs are believed to be implicated in autoimmune diseases, however, the extent to which remains unclear, as various studies have reported both the activation and suppression of HERVs in the pro-inflammatory environment.

Here we present the results of our differential expression study of human endogenous retroviruses (HERVs) and other repeated elements in the lesional and non-lesional skin of psoriasis patients compared to the skin of healthy controls. We report high levels of repeated element expression in the skin of psoriasis patients as well as healthy controls. We observed a general trend of LTR element suppression in the lesional and non-lesional skin of psoriasis patients. Nevertheless, we also detected the upregulation of a small subset of repeated elements.

Keywords: repeated elements, HERVs, autoimmunity, psoriasis, RNA sequencing

CERCS: B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID.....	5
SISSEJUHATUS.....	6
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	7
1.1. Korduselemendid inimese genoomis.....	7
1.2. Inimese endogeensed retroviirused.....	8
1.3. HERV-id patoloogiate tekkes.....	10
1.4. HERV-id autoimmuunhaigustes.....	11
1.5. HERV-id psoriaasis.....	12
2. EKSPERIMENTAALOSA.....	15
2.1. Töö eesmärk.....	15
2.2. Materjal ja meetodika.....	15
2.2.1. Valimi kirjeldus.....	15
2.2.2. Lugemite joondamine ja kvantiteerimine.....	17
2.2.3. Erinevalt ekspresseerunud elementide analüüs.....	18
2.2.4. Põhikomponent analüüs ja hierarhiline klasterdamine.....	19
2.2.5. Tulemuste visualiseerimine.....	19
2.3. Tulemused.....	19
2.3.1. Kogu RNA sekveneerimine ja lugemite joondamine.....	19
2.3.2. Patsientide lööbelise ja terve naha paariviisiline võrdlus.....	21
2.3.3. Patsientide lööbelise ja terve naha võrdlus kontrollgrupiga.....	24
2.4. Arutelu.....	33
KOKKUVÕTE.....	40
SUMMARY.....	41
KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU.....	43
LISAD.....	50
Lisa 1: Patsientide kirjeldus.....	50
Lisa 2: splitBam.pl programm.....	51
Lisa 3: Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures paariviisilises võrdluses erinevalt ekspresseerunud elemendid.....	54
Lisa 4: Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures paariviisilises võrdluses erinevalt ekspresseerunud korduselementide perekonnad.....	60

Lisa 5: Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures LP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud elemendid.....	61
Lisa 6: Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures LP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud korduselementide perekonnad.....	70
Lisa 7: Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures NLP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud elemendid.....	71
Lisa 8: Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse NLP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud korduselementide perekonnad.....	77
Lisa 10: Lihtlitsents.....	78

KASUTATUD LÜHENDID

C	tähistab kontrollgrupi nahaproove
CAGE	ingl k <i>cap analysis gene expression</i>
CPM	lugemite arv miljoni lugemi koht, ingl k <i>counts per million</i>
DAMP	ingl k <i>danger-associated molecular pattern</i>
env	viiruste kapsiidivalk
ERV	endogeenne retroviirus, ingl k <i>endogenous retrovirus</i>
FC	n-kordne muutus, ingl k <i>fold change</i>
FDR	ingl k <i>false discovery rate</i> , valeavastusmäär
gag	retroviiruslikud struktuursed valgud
HERV	inimese endogeenne retroviirus, ingl k <i>human endogenous retrovirus</i>
IFN	interferoon
kb	tuhat aluspaari, ingl k <i>kilobase</i>
LINE	pikad insertioonilised hajuskorduselemendid, ingl k <i>long interspersed elements</i>
LP	tähistab psoriaasi patsientide lööbelist nahka
LTR	otsmine kordusjärjestus, ingl k <i>long terminal repeat</i>
MaLR	imetajate LTR retrotransposoni laadne element, ingl k <i>mammalian apparent LTR retrotransposon</i>
MAPQ	lugemi joonduse kvaliteet, ingl k <i>mapping quality</i>
NLP	tähistab psoriaasi patsientide visuaalselt tervet nahka
PAMP	ingl k <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PBMC	perifeerse vere monotsüüt, ingl k <i>peripheral blood mononuclear cell</i>
pol	retroviiruslik pöördtranskriptaasse aktiivsusega valk
PRR	molekulaarseid struktuure äratundvad retseptorid, ingl k <i>pattern recognition receptors</i>
RPKM	lugemite arv ühe kb transkripti ning miljoni joondatud lugemi kohta ingl k <i>reads per kilobase of transcript per million mapped reads</i>
SINE	lühikesed insertioonilised hajuskorduselemendid, ingl k <i>short interspersed elements</i>

SISSEJUHATUS

Inimese genoom koosneb ligikaudu 45% ulatuses transponeeruvatest korduselementidest. Neist ühed huvitavamad on inimese endogeensed retroviirused (ingl k *human endogenous retrovirus*, HERV), mis moodustavad kuni 10% inimese genoomist ning on genoomi integreerunud enam kui kümneid miljoneid aastaid tagasi. HERV-ide lookustesse on genoomi evolutsiooni käigus tekkinud erinevaid mutatsioone, mille tagajärjel on need osaliselt või täielikult kaotanud sisemised kodeerivad järjestused. Seetõttu peetakse HERV-e üldiselt inaktiivseteks ning ei ole leitud tõendeid, et nad suudaksid moodustada nakatamisvõimelisi viiruse osakesi ega iseseisvalt paljuneda. Sellegipoolest sisaldavad mõned HERV-id nii funktsionaalselt aktiivseid elemente kui ka senini transkribeeritavaid valke kodeerivaid lugemisraame.

Üha enam on kogunemas tõendeid, et HERV-ide ekspressioon võib olla seotud autoimmuunhaiguste tekkega. On näidatud, et nii endogeensed retroviiruslikud nukleiinhapped kui ka valgud on võimelised erinevate mehhanismide kaudu esile kutsuma rakulist immuunvastust. Üheks selliseks autoimmuunhaiguseks on psoriaas, mille tagajärjel tekivad nahale põletikulised lööbed. Põhjapoolsemates riikides tekib psoriaas kuni 3% elanikest. Lisaks kosmeetilistele probleemidele võivad haigusega kaasneda ka süsteemsed tüsistused.

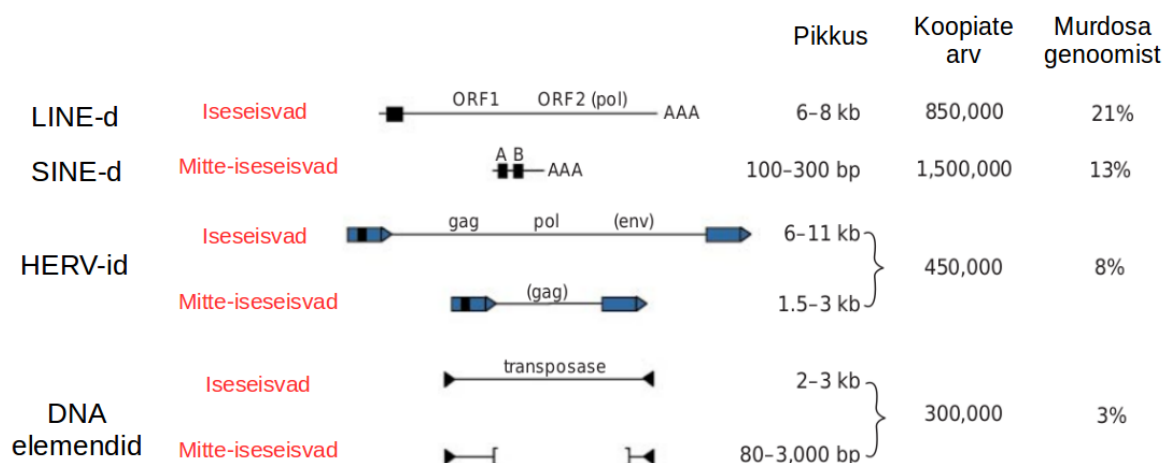
Psoriaasi kontekstis on HERV-ide ekspressiooni ka varem uuritud, kuid senini on tulemused olnud vastukäivad. Erinevate HERV-ide puhul on lööbelises nahas täheldatud nii ekspressiooni suurenemist kui ka selle vähenemist. Ühtlasi on kirjeldatud aktiveerunud immuunsüsteemi nii supresseerivat kui ka aktiveerivat mõju HERV-ide ekspressioonile. Senised uuringud on aga piirdunud konserveerunud valke kodeerivate elementidega. Käesoleva töö eesmärk oli kirjeldada HERV-ide ja teiste korduselementide ekspressiooni kogu RNA sekveneerimise andmete põhjal, mis annaks senisest parema ülevaate kõikide korduselementide ekspresseerumisest psoriaatilises nahas. Antud töö teostati Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi patofüsioloogia osakonnas.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Korduselemendid inimese genoomis

Inimese genoom koosneb ligikaudu kahe kolmandiku ulatuses korduselementidest (Koning *et al.*, 2011). Eristatakse viite korduselementide kategooriat: (1) transponeeruvad elemendid; (2) pöördtranskriptsiooni teel tekkinud pseudogeenid; (3) lihtsad korduselemendid, mille moodustavad korduvad lühikesed järjestused; (4) tandeemsed kordusjärjestused, sh tsentromeerid ja telomeerid; (5) segmentaalsed duplikatsioonid, mille puhul on duplitseerunud kuni ligikaudu 300 kb (ingl k *kilobase*) pikkused genoomi piirkonnad (Lander *et al.*, 2001). Kuigi esialgu käsitleti seda osa genoomist kui “rämp DNA-d”, on selge, et erinevat tüüpi korduselemendid on täitnud olulist rolli imetajate genoomide evolutsioonis ning omavad jätkuvalt tähtsust genoomi struktuuri kujunemises ja geenide regulatsioonis (Cardoso *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2015; Shamma, 2011).

Inimese genoomis kõige enam esindatud korduselemendid on transponeeruvad elemendid, mis moodustavad ligikaudu 45% genoomse DNA järjestustest (Joonis 1). Need elemendid on suutelised prolifereeruma nii pöördtranskriptsiooni teel kui ka harvemini vahetult DNA kujul. Transponeeruvad elemendid jagatakse omakorda nelja klassi vahel: (1) LINE-d (pikad insertioonilised hajuskorduselemendid, ingl k *long interspersed elements*); (2) SINE-d (lühikesed insertioonilised hajuskorduselemendid, ingl k *short interspersed elements*); (3) LTR (otsmised kordusjärjestused, ingl k *long terminal repeat*) retrotransposoonid; (4) DNA transposoonid (Lander *et al.*, 2001). DNA transposoonid eristuvad ülejäänutest, olles võimelised liikuma genoomi ühest positsioonist teise DNA kujul, mida võib kirjeldada “lõika-ja-kleebi” analoogia kaudu. Ülejäänud elemendid seevastu aga prolifereeruvad “kopeeri-ja-kleebi” mehhanismil RNA vaheühendite kaudu pöördtranskriptsiooni teel (Kleckner, 1990). Ligikaudu 7000 aluspaari pikkused LINE elemendid kodeerivad ka funktsionaalseid valke, millest kõige olulisemaks võib pidada pöördtranskriptaasi. Sellest tulenevalt on nad võimelised iseseisvalt transponeeruma. Vaid paarisaja aluspaari pikkused SINE elemendid valke aga ei kodeeri ja sõltuvad transponeerumisel LINE elementide masinavärgist (Weiner, 2002). LTR retrotransposoonide klassi moodustavad peamiselt endogeensed retroviirused (Lander *et al.*, 2001).



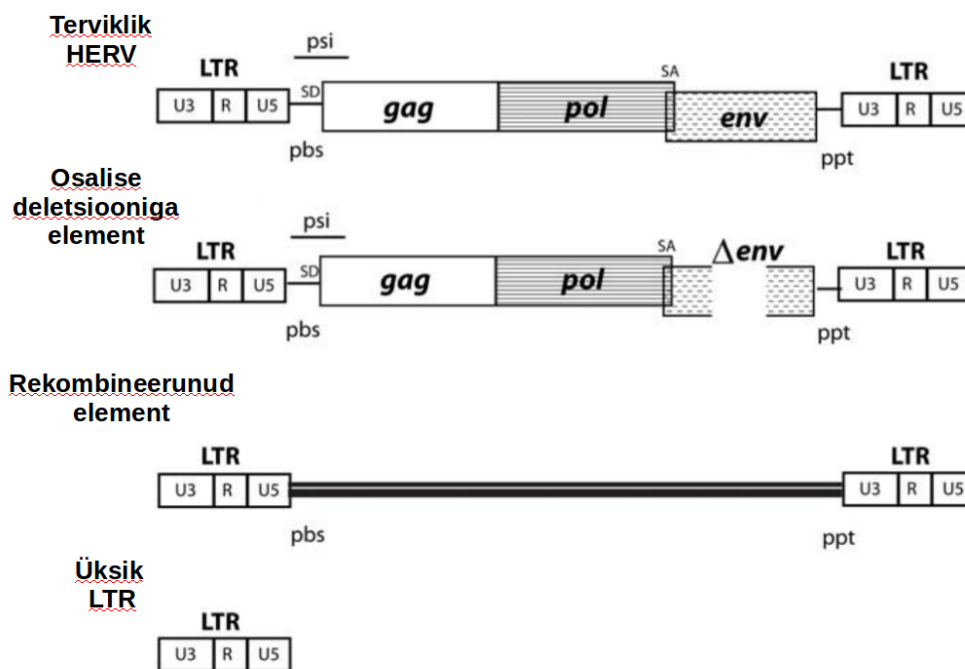
Joonis 1: Transponeeruvad elemendid inimese genoomis. Joonisel on kujutatud nelja transponeeruvate elementide klassi ning neile vastavate elementide võimalikke struktuure ja kodeeritavaid valke. Koopiate arvud põhinevad esimesel inimese täisgenoomil (kohandatud, Lander *et al.*, 2001).

1.2. Inimese endogeensed retroviirused

Inimese endogeensed retroviirused (ingl k *human endogenous retrovirus*, HERV) modustavad ligikaudu 8-10% inimese genoomist. Inimese genoomist võib leida HERV-e, mis kodeerivad retroviiruslike struktuurseid (*gag*), kapsiidi (*env*) ja pöördtranskriptaase aktiivsusega (*pol*) valke. Lisaks sellele sisaldavad need mitmeid funktsionaalseid piirkondi, mis on vajalikud transkriptsiooni algatamiseks ning RNA pakkimiseks virionisse, meenutades selles osas funktsionaalseid retroviiruseid (Joonis 2). Leidub ka HERV-ide koopiaid, mis on kaotanud osa oma kodeerivatest järjestustest, enamasti *env* geeni. Kõige sagedasemad on aga elemendid, millest on rekombinatsiooni tõttu alles jäänud vaid LTR järjestused (Mager and Stoye, 2015). Kuigi HERV-ide heterogeensus raskendab nende klassifitseerimist, eristatakse kolme põhilist klassi: ERV1, ERV-K ja ERV-L (Blomberg *et al.*, 2009; Lander *et al.*, 2001) (Tabel 1). Neile sarnanevad ka MaLR elemendid, mis omavad LTR järjestusi ja lühikest kodeerivat ala ning meenutavad struktuuri poolest endogeenseid retroviiruseid, kuid ei sisalda praimerite seondumissaiti ega kodeeri ka pöördtranskriptaasi (Smit, 1993).

HERV-id on inimese genoomi maha jäänud iidsetest kokkupuudetest retroviirustega, mis oma elutsükli käigus integreerusid inimese eellaste genoomidesse kümneid miljoneid aastaid tagasi ning on tänapäevaks kogunud hulgaliselt mutatsioone (Sverdlov, 2000). Erinevalt LINE ja SINE elementidest, ei ole tänapäevaste inimeste genoomidest leitud tõendeid HERV-ide

iseseisvast prolifereerumisest ega ka nakatamisvõimeliste viiruste osakeste moodustumisest (Bannert and Kurth, 2006; Levin and Moran, 2011). Näiteks hiire genoomis aga prolifereeruvad teatud HERV-id senini aktiivselt (Stocking and Kozak, 2008). Tõendid kõige hilisemast HERV-ide aktiivsusest pärinevad HERV-K elementide perekonnast, mille puhul arvatakse, et antud elemendid olid aktiivsed veel 250 000 aastat tagasi (Marchi *et al.*, 2014). Sellegipoolest on HERV-id täitnud olulist rolli inimese genoomi evolutsioonis, kutsudes rekombinatsiooni teel esile genoomseid ümberkorraldusi, mõjutades funktsionaalsete elementide kaudu geenide ekspressiooni ning pannes aluse ka uute geenide tekkele. Viimase näiteks on *Syncytin* geenid, mis on vajalikud funktsionaalse platsenta moodustumisel (Lee *et al.*, 2015).



Joonis 2: HERV-ide järjestused inimese genoomis. Joonisel on kujutatud peamisi inimese genoomis esinevaid HERV-ide struktuurseid variante. Terviklikud HERV-id sarnanevad struktuuri poolest kõige enam funktsionaalsetele retroviirustele ning sisaldavad valke kodeerivaid järjestusi (*gag*, *pol*, *env*), praimerise seondumissaiti (*pbs*), RNA virionisse pakkimise signaaljärjestust (*psi*), splaiss-saite (*SD*, *SA*) ning retroviirustele omast polüpuriiin järjestust (*ppt*). Osalise deletsiooniga elemendid on kaotanud mõne kodeeritava valkudest, enamasti on selleks *env*. Rekombineerunud elemendi puhul on sisemine kodeeriv järjestus asendunud muu genoomse järjestusega. Genoomi evolutsiooni käigus toimunud struktuursete ümberkorralduste tagajärjel on inimese genoomi maha jäänud ka hulganisti üksikuid LTR elemente, mis koosnevad unikaalsetest 3' (U3) ja 5' (U5) järjestustest ning sisemistest kordustest (R) (kohandatud, Mager and Stoye, 2015).

Tabel 1: Inimese genoomis esinevate LTR-elementide alamjaotus. Tabelis on toodud peamistesse LTR-elementide perekondadesse kuuluvate elementide koopiaarvud, neid moodustavate aluspaaride arvud ning nende järjestuste protsendid inimese genoomi kogupikkusest. Arvud põhinevad esimesel inimese täisgenoomi järjestusel (kohandatud, Lander *et al.*, 2001).

Perekond	Koopiade arv	Aluspaaride arv	Murdosa genoomist
ERV1	~112 000	79 200 000	2.89 %
ERV-K	~8 000	8 500 000	0.31 %
ERV-L	~83 000	39 500 000	1.44 %
MaLR	~240 000	99 800 000	3.65 %

1.3. HERV-id patoloogiate tekkes

Kuigi SINE ja LINE elementide ning erinevate haiguste tekke vahelised seosed on praeguseks kinnitust leidnud (Hancks and Kazazian, 2012), on HERV-ide olulisus patoloogiate tekkel veel jätkuvalt väljaselgitamisel. LTR järjestused võivad toimida kui promootorid või enhaanser elemendid (Piriyapongsa *et al.*, 2007), mis suudavad mõjutada lähedalasuvate geenide ekspressiooni (Ling *et al.*, 2002). Ühtlasi on kirjeldatud LTR elementidest lähtuva transkriptsiooni tulemusena kimäärsete transkriptide moodustumist (Sokol *et al.*, 2016). Tavaliselt on HERV-ide ja teiste LTR elementide funktsionaalsed omadused ning transkriptsioon maha surutud DNA metülatsiooni ja histoonide modifitseerimise kaudu (Reik, 2007). Ühtlasi võitleb immuunsüsteem ekspresseeruvate viirusliku päritolu elementide vastu antiviraalsete faktoritega (Esnault *et al.*, 2005).

Kui mainitud epigeneetiline vaigistamise efekt peaks kaduma, näiteks üle-genoomse või koht-spetsiifilise hüpometylatsiooni tõttu, võivad HERV-ide ekspressioon ning LTR järjestuste funktsionaalsed omadused taastuda, mis võib omakorda viia raku funktsiooni häirumiseni ning patoloogiate väljakujunemiseni. Neid sündmusi on põhjalikult kirjeldatud mitmete vähkasvajate korral (Gimenez *et al.*, 2010; Wentzensen *et al.*, 2007). Kuigi on leitud, et tegemist on pigem juba väljakujunenud patoloogiale kaasneva nähtusega, on vähemalt ühel juhul näidatud koht-spetsiifilisest hüpometylatsioonist tingitud LTR järjestuse aktiveerumise otsest onkogeenset mõju (Lamprecht *et al.*, 2010). Kõige hilsemalt inimese genoomi lisandunud HERV-K perekonna esindajate ekspressiooni suurenemist on samuti kirjeldatud nii kasvaja, kui ka erinevate autoimmuunhaiguste kontekstis (Wildschutte *et al.*, 2016).

1.4. HERV-id autoimmuunhaigustes

Inimese genoomis sisalduvate HERV-ide seas leidub koopiad, mis kodeerivad valke ning millede ekspressioon on kontrollitud funktsionaalsete promootorjärjestuste poolt (de Parseval *et al.*, 2003), mis tähendab, et lisaks nukleiinhapetele, võib rakkudes esineda ka retroviiruslikke ensüüme ning struktuurseid valke. Nii nagu rakk tunneb ära eksogeensete retroviiruste komponente, võivad rakusise immuunvastuse esile kutsuda ka HERV-ide lookustest ekspresseeruvate RNA-de alusel sünteesitud valgud või üheaheelalised DNA järjestused. Immuunvastuse esilekutsumises võib olla roll molekulaarsel mimikril, kus HERV-ide nukleiinhapeteid ja valke ei suudeta eristada eksogeensetest antigeenidest (Trela *et al.*, 2016). HERV-ide järjestustelt sünteesitud valgud võivad sedasi funktsioneerida kui superantigeenid, mis kutsuvad esile mittespetsiifilise T-rakkude aktivatsiooni. HERV-K18 järjestuselt sünteesitud super-antigeeni on kirjeldatud mitmete autoimmuunhaiguste kontekstis, nagu näiteks polüsklerooos ja reumatoidartriit (Hera *et al.*, 2013; Sicut *et al.*, 2005; Stauffer *et al.*, 2001). On ühtlasi võimalik, et autoimmuunsuse väljakujunemises on roll ka vastavates signaaliradades osalevate geenide ekspressiooni muutustes, mille on esile kutsunud HERV-ide ja teiste LTR-elementide regulatoorsed komponendid.

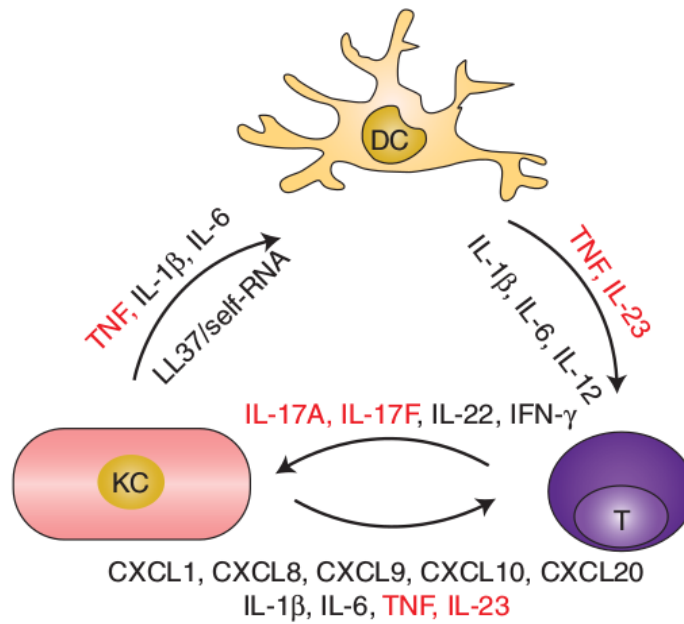
Valdavaks immuunvastust indutseerivaks mehhanismiks võib pidada rakkude poolt retroviiruslike nukleiinhapete ja valkude äratundmist kui PAMP-id (ingl k *pathogen-associated molecular patterns*) või DAMP-id (ingl k *danger-associated molecular pattern*) (Hurst and Magiorkinis, 2015). Mainitud elemente seovad patogeenseid molekulaarseid struktuure äratundvad retseptorid (ingl k *pattern recognition receptors*, PRR), millede hulka kuuluvad nii Toll-sarnased retseptorid kui ka tsütosoolsed PPR-id (Tang *et al.*, 2012). PPR-ide aktiveerumise tulemusena vallanduvad signaalide kaskaadid, mis viivad põletikuliste kemokiinide, tsütokiinide ning tüüp I interferoonide (IFN) produktsioonini (Hiscott, 2007; O'Neill *et al.*, 2013). Mainitud interaktsiooni on kirjeldatud näiteks HERV-W perekonna esindajate puhul, kus antud elementide suurenenud ekspressioon kutsus esile CD14/TLR4-vahendatud kaasasündinud immuunsüsteemi aktivatsiooni (Rolland *et al.*, 2006).

1.5. HERV-id psoriaasis

Psoriaas on autoimmuunse tekkemehhanismiga põletikuline nahahaigus, mida võivad muuhulgas vallandada teatud keskkonnatingimused ja infektsioonid. Geneetiliselt on tegemist heterogeense ja multifaktoriaalse haigusega. Psoriaasi põeb keskmiselt 2% Euroopa ja Põhja-Ameerika rahvastest, kuid on täheldatud, et haigus on enam levinud põhjapoolsematel laiuskraadidel (Christophers, 2001). Psoriaasi alamtüübid on heterogeensed ka kliinilise fenotüübi poolest. Kõige levinum alamtüüp on krooniline naastuline psoriaas, mida iseloomustavad ketendavad ja põletikulised valged laigud nahal. Enamasti tekivad lööbed jäsemetele, alaseljale ning peanahale. Sõltumata konkreetsest alamtüübist, on tegemist haigusega, mis kergematel juhtudel piirneb kosmeetiliste probleemidega, kuid võib raskematel juhtudel tõsiselt häirida inimeste elutegevust ning tuua kaasa tüsistusi (Griffiths and Barker, 2007).

Molekulaarsel tasandil iseloomustab psoriaasi häiritud suhtlus omandatud ja kaasasündinud immuunsüsteemi komponentide vahel, mis viib immuunvastusega seotud geenide ekspressiooni muutusteni ning tugeva ja iseennast võimendava immuunvastuseni (Lowes *et al.*, 2014; Strange *et al.*, 2010). Haiguse tekkimisel on oluliselt kohal singaalirada, mis saab muuhulgas alguse keratinotsüütide antimikroobsest peptiidist LL-37 ning viib dendriitrakkude aktivatsioonini (Lande *et al.*, 2007). Aktiveeritud dendriitrakkudes suureneb autoimmuunreaktsioonile omaste tüüp I IFN, TNF- α ning interleukiinide IL-1 ja IL-6 produktsioon (Albanesi *et al.*, 2005; Theofilopoulos *et al.*, 2005). Märkimisväärne on asjaolu, et LL-37 on võimeline ära tundma nii eksogeenset kui ka endogeenset DNA-d ja RNA-d (Ganguly *et al.*, 2009). Aktiveeritud dendriitrakkude ning nende interaktsioonide tulemusena T-rakkudega kujuneb välja psoriaasi kontekstis hästi kirjeldatud IL-23/IL-17 telg (Di Cesare *et al.*, 2009), kus IL-23 poolt indutseeritud Th17 rakud produtseerivad interleukiini IL-17 ja IL-22, mis kutsuvad esile psoriaasile omase keratinotsüütide aktiivse proliferatsioonimise ning nende diferentseerumise häirimise (Ortega *et al.*, 2009).

Idee, et viiruslikku päritolu elemendid omavad rolli immuunvastuse kujunemisel psoriaasis pakuti esmalt välja juba 1978. aastal (Guilhou *et al.*, 1978). Sellegipoolest pole siiani jõutud selgusele, kas ja mis ulatuses HERV-id psoriaasi ning ka teiste autoimmuunhaiguste kujunemist mõjutavad.



Joonis 2: Põletikuliste signaalmolekulide tsüklil psoriaasis kaasasündinud ning omandatud immuunsüsteemi komponentide vahel. Keratinotsüüdid (KC) aktiveerivad dendriitrakke (DC) nii tsütokiinide kui LL-37 kaudu. Dendriitrakkude poolt sekreteeritud mediaatorid suunavad Th17 (T) rakkude diferentseerumist ning keratinotsüütide proliferatsiooni aktiveeriva IL-23/L-17 telje kujunemist. Keratinotsüütide häirunud diferentseerumine põhjustab omakorda tsütokiinide ekspressiooni ning omandatud immuunsüsteemi komponentide indutseerimist.

Molès jt poolt läbi viidud töös uuriti pol-i kodeerivate HERV-ide ekspressiooni psoriaatilises nahas ning leiti, et HERV-W, K ja E perekonna esindajate ekspressioon RNA tasemel on lööbelises nahas tuvastatav (Molès *et al.*, 2005). Psoriaasi immunopatogeneesis on seostatud ka PSORS1 (ingl k *psoriasis susceptibility gene 1*) lookuses asuvat osalist HERV-K deoksüüridiintrifosfaadi nukleotiidhüdrolaasi (dUTPase) kodeerivat järjestust. Antud lookusest pärit transkripte on leitud nii perifeerse vere monotsüütidest (PBMC) kui ka naha rakkudest (Foerster *et al.*, 2005). On näidatud, et HERV-K dUTPase võib funktsioneerida super-antigeenina ning põhjustab muuhulgas interleukiinide IL-17 ja IL-23 ning TNF- α sekretsiooni dendriitrakkude ja keratinotsüütide poolt (Ariza and Williams, 2011). HERV-K elementidelt pärit nukleiinhapete ja valkude võimaliku olulisuse psoriaasi immunopatogeneesis seab aga kahtluse alla Gupta jt uurimus, mille tulemusena näidati HERV-K *env*, *gag* ja *pol* järjestusi sisaldavate transkriptide madalamat ekspressiooni lööbelises nahas võrrelduna visuaalselt terve nahaga ja kontrollgrupi indiviidide nahaga (Gupta *et al.*, 2014). Eelnevad uuringud on aga olnud piiratud järjestuse-spetsiifiliste

meetodite kasutamise poolt ning HERV-ide ja teiste korduselementide ekspressiooni kogu RNA sekveneerimise meetodil ei ole siiani psoriaasi kontekstis uuritud.

2. EKSPERIMENTAALOSA

2.1. Töö eesmärk

HERV-ide ekspressiooni uuringud psoriaasi kontekstis on seni teadaolevalt piirdunud vaid konserveerunud retroviiruslikke valke kodeerivate järjestustega. Käesoleva magistritöö eesmärk oli analüüsida juba eelnevalt kogu RNA sekveneerimise teel saadud toorandmeid, et kirjeldada HERV-ide ja ka teiste korduselementid ekspressiooni psoriaasi põdevate inimeste lööbelises ja visuaalselt terves nahas võrrelduna kontrollgrupi indiviidide terve nahaga.

2.2. Materjal ja meetodika

Antud magistritöö lähtepunktiks olid 2013. aastal 24 indiviidi kogu RNA sekveneerimisel saadud toorandmeid ning eksperimentaalses kirjeldatud töö sooritati täielikult *in silico*.

2.2.1. Valimi kirjeldus

Uuringus osalenud indiviidid täitsid informeeritud nõusoleku vormid, mis olid heaks kiidetud Tartu Ülikooli inimuuringu eetika komitee poolt. Patsientide näol oli tegemist Tartu Ülikooli nahahaiguste kliinikumis pöördunud naastulist psoriaasi põdevate isikutega. Kontrollgrupp oli moodustatud soo ning vanuse poolest (± 10 aastat) patsientidega vastavusse viidud isikutest. Valimi komplekteerimisel lähtuti põhimõttest, et kaasatud oleks erinevate haiguse raskusastmega patsiendid. Kõik kaasatud 24 isikut resideerisid Eestis ning ei olnud omavahel suguluses. Patsientidel võeti kaks nahabiopsiat: lööbega nahast (LP) ning visuaalselt tervest nahast (NLP). Kontrollgrupi indiviididelt võeti üks biopsia päikse eest kaetud nahast (C). Antud uuringus kasutatud kogu proovide arv oli seega 36 (LP = 12; NLP = 12, C = 12). Uuringus osalenud patsientide ja kontrollgrupi indiviidide kirjelduse leiab Tabelitest 2 ja 3. Põhjalikum patsientide kirjeldus on leitav Lisast 1.

Tabel 2: Uuringus osalenud patsiendid. Tabelis on toodud patsientide vanused, sugu (M – mees; N – naine) ja nende kehamassiindeks (KMI). Haiguse raskusastet iseloomustab PASI (ingl k *Psoriasis Area Severity Index*) skoor, mille arvutamisel lähtutakse ulatuse, punetuse jt. tunnuste summeerimisest ning kasutatakse erinevate kehaosade puhul vastavaid koefitsente (Louden et al., 2004). Ühtlasi on tabelis toodud lööbe ulatus keha kogupinna suhtes ning haiguse kestvus aastates, mis iseloomustavad samuti haiguse raskusastet.

Patsient	Vanus	Sugu	KMI	PASI	Ulatus	Kestvus
P652	20	M	21.3	32	31-70%	0.5
P840	49	M	23.8	6	3-10%	12
P843	57	N	42.5	13	11-30%	9
P844	27	M	20.7	9	11-30%	3
P845	52	M	30.9	14	11-30%	34
P846	58	N	35.6	15	11-30%	30
P847	19	M	24.7	13	11-30%	4
P848	29	M	22.6	4	3-10%	0.5
P849	37	N	23.6	5	3-10%	7
P851	60	M	31.0	11	11-30%	40
P853	28	N	21.0	23	31-70%	4
P856	54	N	43.7	7	3-10%	1

Tabel 4: Uuringus osalenud kontrollgrupi individid. Tabelis on toodud kontrollgrupi moodustanud isikute vanused ja sugu (M – mees; N – naine). Ühtlasi ka kehamassiindeks (KMI) kui see oli teada.

Indiviid	Vanus	Sugu	KMI
E13	30	M	-
E17	48	N	-
E18	32	M	-
E6	60	N	-
E9	50	N	-
R13	30	M	-
R15	27	M	28.1
R16	19	M	22.7
R19	42	N	32.3
R20	19	N	22.5
R21	43	M	26.9
R24	55	M	-

2.2.2. Lugemite joondamine ja kvantiteerimine

Kogu RNA sekveneerimise toorandmed pärinesid SOLiD 5500W platvormilt (Life Technologies Corp., Carlsbad, CA, USA). SOLiD-i tehnoloogia omapära on nn värvi-koodis lugemid, kus üksikute nukleotiidide asemel on teada kahe kõrvuti asetseva nukleotiidi kombinatsioon, mida tähistatakse sümbolsest nelja erineva värviga. Selliseid lugemeid on võimalik täpselt nukleotiidseks järjestuseks konverteerida vaid pärast joondamist, ning nende joondamine nõuab nukleotiidsete järjestuste joondamisest erinevate algoritmide kasutamist (Breu, 2010). Värvikoodis lugemid ei sobi seega sisendiks korduselementidelt pärit lugemite täpsemaks kvantiteerimiseks loodud RepEnrich (Criscione *et al.*, 2014) töövoole. Seetõttu joondasime lugemid kõigepealt värvikoodis ning kasutasime RepEnrich-i sisendina joondamise tulemusena saadud nukleotiidseid järjestusi.

Esialgseks joondamiseks kasutati SOLiD-i sekveneerimisandmete analüüsimiseks loodud LifeScope tarkvara paketti (Life Technologies, Ltd) ning jälgiti tootja poolt soovitatud parameetreid. Esmalt filtreeriti välja lugemid, mis joondusid rRNA, funktsionaalsetele tRNA või SOLiD adapterite järjestustele. Ülejäänud lugemid joondati hg19 inimese referentsgenoomile, mille puhul ei määratud joonduse kvaliteedi (MAPQ, ingl *k mapping quality*) alampiiri, sest mitme võimaliku joondusega lugemite detekteerimine oli oluline korduselementidele joondunud lugemite täpsemaks kvantiteerimiseks järgnevas etapis. rRNA, tRNA ja adapteritele joonduvate lugemite filtreerimise etapis rakendati joonduse kvaliteedi alampiiri $MAPQ \geq 10$, mida võib tõlgendada kui 90% tõenäouust, et joondus on korrektne.

Korduselementidele joondunud lugemite kvantiteerimiseks kasutati RepEnrich töövoogu, mis rakendab Bowtie lühikeste lugemite joondajat (Langmead *et al.*, 2009), et joondada mitme võimaliku joondusega lugemeid eraldi iga korduselemendi alamperekonda moodustavate lookuste järjestustele ning salvestab lugemite kõik võimalikud joondused. Antud korduselemendile joondunud lugemite koguarvu (ingl *k read count*) summeerimisel arvestatakse sedasi mitmele erinevale korduselemendile joondunud lugemite proportsionaalse jaotamisega põhimõttel $1/n$, kus n = elementide arv, mille lookustele antud lugem joondus. Selles kontekstis võib elemendiks olla nii korduselementide alamperekond, perekond kui ka klass. RepEnrich toetub RepeatMaskeri annotatsioonidele (Smit *et al.*, 2013-2015). Käesolevas töös kasutati RepeatMaskeri hg19 Library annotatsioonikogumit, mis sisaldab enam kui 15 000 erineva korduselemendi annotatsioone.

RepEnrich'i töövoos sisendiks on mitme võimaliku joondusega lugemid FASTQ formaadis ning ühe võimaliku joondusega lugemid BAM failina. LifeScope tarkvaraga joondamise tulemusena saadud BAM failide konverteerimiseks RepEnrich töövoole sobivaks sisendiks kasutati selleks otstarbeks kirjutatud Perl'i programmi splitBam.pl (Lisa 2). Antud programm kasutab samtools'i (Li *et al.*, 2009), et konverteerida binaarsed BAM failid teksti kujul SAM failideks ning eraldab mitme võimaliku joondusega lugemite põhilisest joondusest tuletatud nukleotiidsed järjestused eraldi FASTQ faili ning ühe võimaliku joondusega lugemid uude SAM faili. Ühe võimaliku joondusega lugemite puhul rakendatakse selles etapis ka $MAPQ \geq 10$ kriteeriumit.

Üksikute elementide järjestuste kattuvuse hindamiseks konstrueerisime konsensusjärjestused, mis põhinesid RepeatMasker hg19 Library annotatsioonikogumis esindatud antud elemendi alamperekonda kuuluvatel genoomsete lookuste järjestustel. Selleks kasutati Clustal Omega v1.2.4 (Sievers *et al.*, 2011) mitme järjestuse joondajat ning HMMER v3.1b2 tarkvara (Finn *et al.*, 2011). Viimane neist võimaldab mitme järjestuse joondusest genereerida peidetud Markovi mudelil põhinevad profiilid (profile HMM) ning neist tuletada konsensusjärjestused. Mõlema programmi puhul kasutati parameetrite vaikeväärtusi. Saadud konsensusjärjestustele joondati lugemid kasutades LifeScope paketi joondajat ning MAPQ alampiiri ei kehtestatud, et toetada ühte alamperekonda kuuluvate suure varieeruvusega lookustel pärit lugemite joondamist.

2.2.3. Erinevalt ekspresseerunud elementide analüüs

RepEnrich töövoos tulemuseks olid nii korduselementidele kui ka korduselementide perekondadele joondunud lugemite arvud, mille põhjal erinevalt ekspresseerunud elementide leidmiseks kasutati R'i paketti edgeR (Robinson *et al.*, 2010). EdgeR'i sisemised normaliseerimisfaktorid asendati eelnevalt sama sekveneerimise toorandmete põhjal teostatud geenide ekspressiooni analüüsi (Keermann *et al.*, 2015) tarbeks arvutatud normaliseerimisfaktoritega. Seda seetõttu, et edgeR arvutab normaliseerimisfaktorid eeldusel, et enamik genee ei ole võrreldavate gruppide vahel erinevalt ekspresseerunud. Käesoleva analüüsi raames seda eeldust õigustatuks ei peetud. Kogu raamatukogu suuruseks määrati hg19 referentsile joondunud lugemite arv. NLP ja LP gruppide omavaheliseks võrdlemiseks kasutati edgeR paariviisilist (ingl k *pairwise*) analüüsi, mis arvestab sellega, et võrreldavad proovid olid pärit samadelt indiviididelt. LP ja NLP gruppide võrdlemiseks C ehk

kontrollgrupiga kasutati edgeR'i glm (ingl k *generalized linear model*) funktsionaalsust. Kõik võrdlused teostati nii korduselementide kui ka korduselementide perekondade tasemel.

2.2.4. Põhikomponent analüüs ja hierarhiline klasterdamine

Erinevalt ekspresseerunud korduselementide kirjeldamiseks ja võrdlemiseks kasutati põhikomponent analüüsi ja hierarhilist klasterdamist. Põhikomponent analüüs teostati R'i stats paketi meetodiga prcomp (R Core Team, 2013) ning Eukleidilisel kaugusel (ingl k *Euclidean distance*) põhinev hierarhiline klasterdamine pheatmap paketiga (Kolde, 2015). Mõlemal juhul kasutati sisendina z-skoori väärtuseid, mis arvutati lähtudes CPM (ingl k *counts per million*) väärtustest. See normaliseerib üksikud proovid nende kogu raamatukogu suuruse suhtes ning võimaldab suhtelisel skaalal erinevaid elemente ka omavahel võrrelda. Z-skoori arvutamiseks vajalikud aritmeetiline keskmine ning standardhälve arvutati kontrollgrupi CPM v põhjal. RPKM (ingl k *reads per kilobase of transcript per million mapped reads*) arvutamiseks võeti elemendi pikkuseks tema kõikide genoomsete lookuste pikkuste keskmine.

2.2.5. Tulemuste visualiseerimine

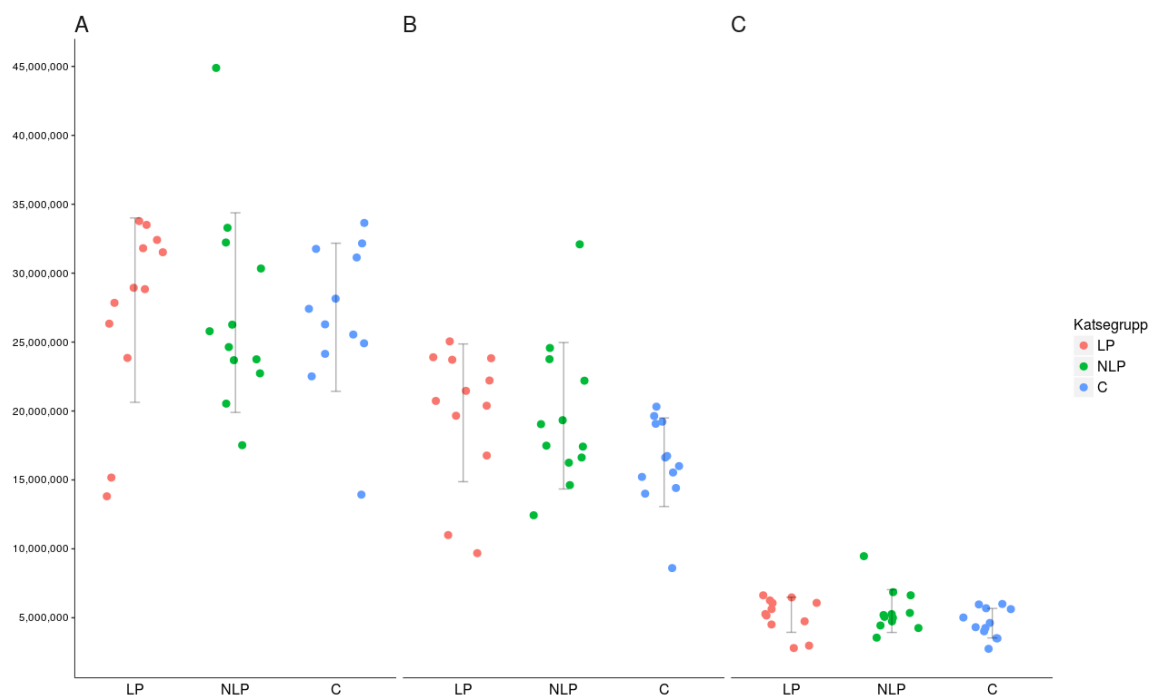
Tulemuste visualiseerimiseks kasutati peamiselt R'i paketti ggplot2 (Wickham, 2009). Põhikomponent analüüsi tulemuste puhul kasutati ggbiplot paketti (Vu, 2011) ning hierarhilise klasterdamise tulemuste visualiseerimiseks pheatmap paketti. Venn'i graafiku tarbeks kasutati paketti VennDiagram (Chen, 2016).

2.3. Tulemused

2.3.1. Kogu RNA sekveneerimine ja lugemite joondamine

Kogu RNA sekveneerimise tulemus oli keskmisel 27 miljonit lugemit proovi kohta (Joonis 4). Neist keskmiselt 68.6% joondus LifeScope'ga joondamise tulemusena hg19 referentsgenoomile. Kõikidest lugemitest keskmiselt 27.5% joondus RepeatMasker hg19 Library's annoteeritud korduselementide lookustele. Analüüsi kaasatud 1117 elemendist tuvastati 1033 elemendi ekspressioon ($RPKM \geq 1$) kõikides katsegruppides. Korduselementidele joondunud lugemite suhtelise arvu osas katsegruppide vahel erinevusi ei olnud (Tabel 5). Korduselementide lühikese pikkuse ning suure hulga neile joondunud

lugemite tõttu iseloomustasid neid võrdlemisi suured RPKM väärtused (joonis 5 A ja B). Lähtuvalt RPKM väärtustest täheldati, et korduselementide ekspressioon oli kontrollgrupis suurema varieeruvusega kui NLP ja LP gruppides (joonis 5 C-E).



Joonis 4: Lugemite arv erinevates etappides. **A** – sekveneeritud lugemite koguarv; **B** – hg19 referentsgenoomile joondunud lugemite arv; **C** – korduselementidele joondunud lugemite arv. Katsegrupid on tähistatud järgnevalt: “LP”, lööbeline nahk; “NLP”, patsientide visuaalselt terve nahk; “C”, kontrollgrupi indiviidide nahk. Jooniselt on leitavad ka iga katsegrupi standardhälvet ühe ühiku ulatuses tähistavad jooned.

Tabel 5: Korduselementidele joondunud lugemid elemendi klasside ja katsegruppide lõikes. Korduselementide klasside esindajatele joondunud lugemite protsendid kõikidest korduselementide lookustele joondunud lugemitest katsegruppide lõikes on toodud tulpades “LP” (lööbeline nahk), “NLP” (patsientide visuaalselt terve nahk) ja “C” (kontrollgrupi indiviidide nahk). Tulbas “RepeatMasker” on toodud vastavasse klassi kuuluvate korduselementide lookusi moodustavate aluspaaride protsent kõikidest RepeatMasker hg19 Library’s annoteeritud elementide aluspaaride koguarvust. Antud tabel võimaldab kõrvutada kirjeldatud korduselementide suhtelist ekspressiooni inimese genoomis annoteeritud lookuste aluspaaride hulgaga elementide klasside tasemel.

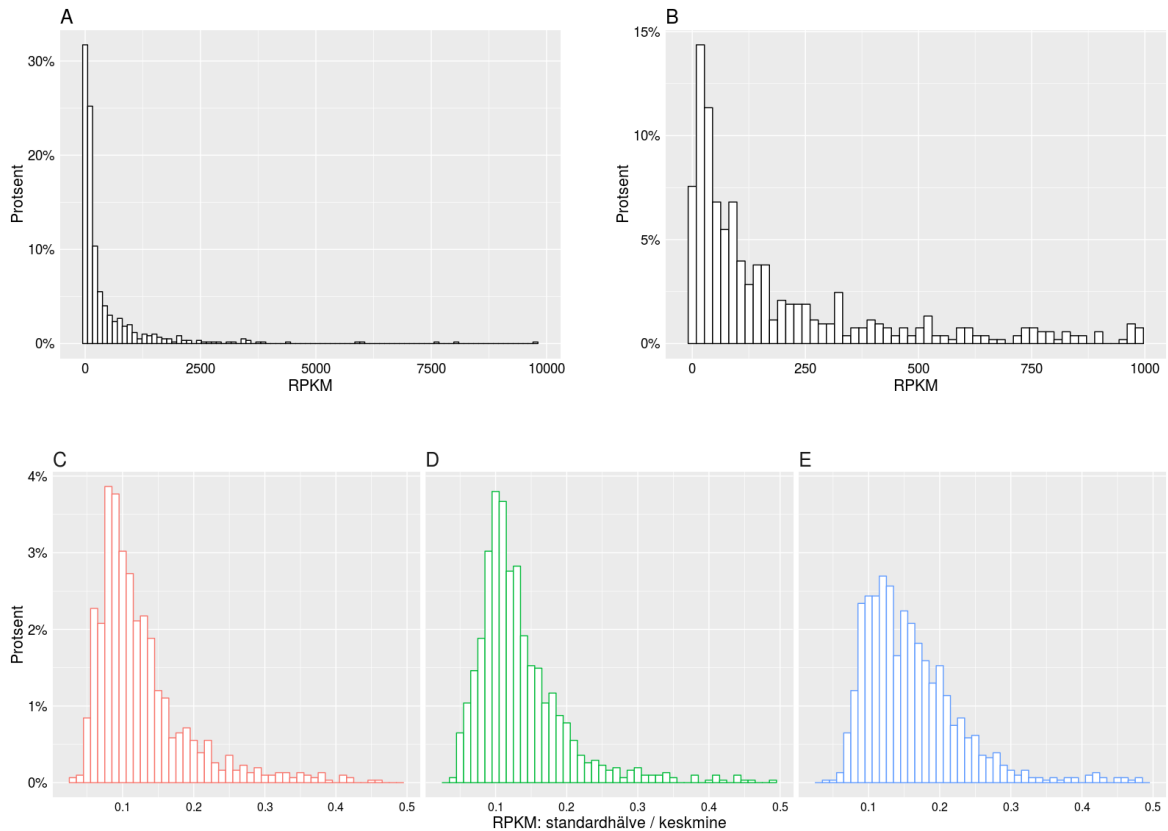
Elemendi klass	LP	NLP	C	RepeatMasker
SINE	31.72	30.84	31.43	11.33
Satellite	0.09	0.10	0.14	0.35
scRNA	0.03	0.03	0.04	≤ 0.01
LTR	15.96	16.39	16.01	7.46
srpRNA	0.03	0.04	0.03	≤ 0.01
DNA	7.54	7.67	7.63	3.15
snRNA	0.05	0.05	0.05	≤ 0.01
RNA	0.06	0.08	0.05	≤ 0.01
LINE	44.48	44.75	44.56	77.68
RC	0.04	0.04	0.04	≤ 0.01

2.3.2. Patsientide lööbelise ja terve naha paariviisiline võrdlus

EdgeR’i paariviisilise analüüsi tulemusena tuvastati $FDR \leq 0.01$ (ingl k *False Discovery Rate*) piirväärtuse juures 286 erinevalt ekspresseerunud elementi. Elemendid, mis olid erinevalt ekspresseerunud $\log_2FC \leq -0.5$ või $\log_2FC \geq 0.5$ (FC, ingl k *fold change*) ulatuses on toodud Tabelis 6. $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ teisenduvad vastavalt 0.71 ja 1.41-kordseks muutuseks ekspressiooni tasemes. Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuste juures erinevalt ekspresseerunud elemendid on leitavad Lisast 3. Märkimist väärrib, et üle 90% erinevalt ekspresseerunud elementidest olid LP grupis vähem ekspresseerunud kui NLP grupis (Joonis 6 A ja B). Üksikud LP grupis kõrgema ekspressiooniga elemendid olid valdavalt ERV1 perekonna esindajad. Ühtlasi olid kõrgema ekspressioonitasemega ka kaks snRNA-d (ingl k *small nuclear RNA*) U17 ja U14, mis osalevad ribosomaalse RNA protsessimises (Enright *et al.*, 1996), ning kaks sateliit järjestust GSAT ja MSR1.

Z-skooridel põhineva kahe esimese põhikomponendi graafilise kujutamise ning hierarhilise klasterdamise tulemusena on LP ja NLP proovid selgesti eristatavad (Joonis 6C ja 7). Enamus erinevalt ekspresseerunud elementidest ($N = 213$) olid LTR klassi esindajad. LTR klassi esindajaid on RepeatMasker hg19 Library’s annoteeritud kokku 595 elementi, millest 563 elemendi ekspressioon tuvastati ka käesolevas töös. Arvestades, et LTR elemendid

moodustasid vaid ligikaudu 50% tuvastatud elementidest, on tegemist antud elementide märkimisväärse ülesindatusega tulemuste hulgas (p-väärtus = 6.7E-16, hii-ruut test). Elementide perekondade tasemel sooritatud paariviisilise võrdluse tulemusena leiti FDR \leq 0.01 piirväärtuse juures 9 erinevalt ekspresseerunud elementide perekonda, millest kõik olid LP grupis vähesel määral madalama ekspressiooniga võrreldes NLP grupiga (Lisa 4).



Joonis 5: Korduselementide RPKM väärtuste jaotused. **A** - $FDR \leq 0.01$ piirväärtuste juures erinevalt ekspresseerunud elementide RPKM väärtuste jaotus (kaks ekstreemsete väärtustega elementi, AluSx ja AluSp, millede RPKM oli vastavalt 40 768 ja 14 565, jäävad jooniselt välja); **B** - $FDR \leq 0.01$ piirväärtuste juures erinevalt ekspresseerunud elementide RPKM väärtuste jaotus kuni $RPKM \leq 1000$; **C-E** – kolme katsegrupi RPKM väärtuste normaliseeritud standardhälvete (standardhälve jagatud aritmeetilise keskmisega) jaotus, mis kirjeldab grupisest ekspressiooni varieeruvust. Graafikul “C” on kujutatud “LP” (lööbeline nahk) gruppi; graafikul “D” on kujutatud “NLP” (patsientide visuaalselt terve nahk) gruppi; graafikul “E” on kujutatud “C” (kontrollgrupi indiviidide nahk) gruppi.

Tabel 6: LP ja NLP grupi paariviisilise võrdluse tulemusena erinevalt ekspresseerunud korduselemendid. Tabelis on välja toodud elemendid, mis olid erinevalt ekspresseerunud $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures ning millede ekspressioon erines enam kui $\log_2FC \leq -0.5$ või $\log_2FC \geq 0.5$. $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ teisenduvad vastavalt 0.71 ja 1.41-kordseks muutuseks ekspressiooni tasemes. Tabelis on toodud ka vastavate elementide perekonad ning klassid. Paariviisiline võrdlus teostati R-i paketiiga edgeR. Välja on toodud ka tulemuste p-väärtused ning mitmesele testimisele korrigeeritud FDR väärtused.

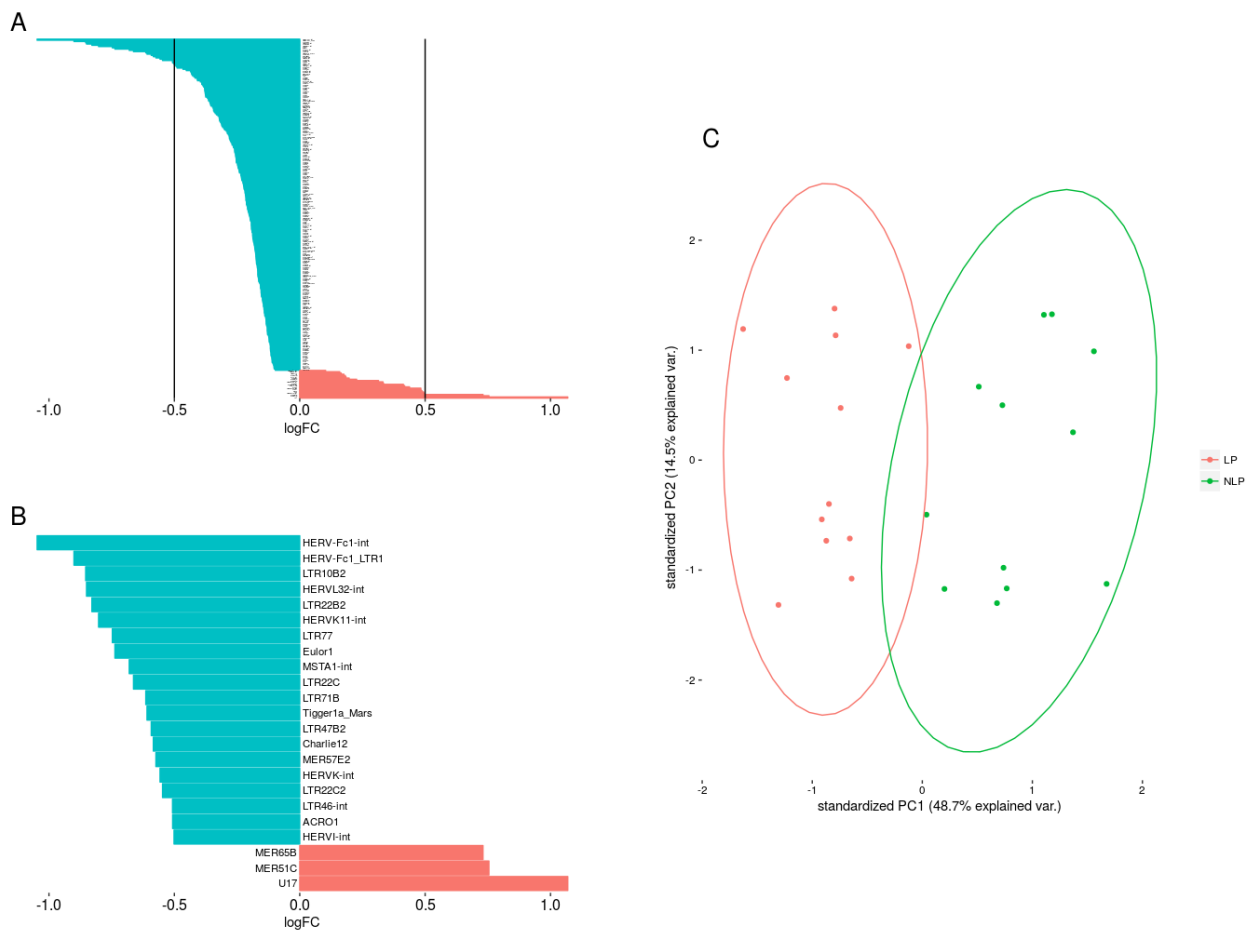
Klass	Perekond	Element	\log_2FC	p-väärtus	FDR
DNA	-	Eulor1	-0.74	2.15E-07	2.57E-06
DNA	hAT-Charlie	Charlie12	-0.58	2.46E-05	1.67E-04
DNA	TcMar-Tigger	Tigger1a_Mars	-0.61	8.98E-07	9.13E-06
LTR	ERV1	HERV-Fc1_LTR1	-0.9	1.27E-06	1.21E-05
LTR	ERV1	HERV-Fc1-int	-1.05	9.22E-30	1.91E-27
LTR	ERV1	HERVI-int	-0.5	1.19E-11	3.43E-10
LTR	ERV1	LTR10B2	-0.85	8.57E-14	4.04E-12
LTR	ERV1	LTR46-int	-0.51	5.72E-16	3.70E-14
LTR	ERV1	LTR71B	-0.61	1.13E-27	1.95E-25
LTR	ERV1	LTR77	-0.75	6.07E-16	3.70E-14
LTR	ERV1	MER51C	0.75	4.19E-17	3.20E-15
LTR	ERV1	MER57E2	-0.57	5.27E-07	5.75E-06
LTR	ERV1	MER65B	0.73	1.11E-23	1.64E-21
LTR	ERVK	HERVK-int	-0.56	6.64E-32	1.72E-29
LTR	ERVK	HERVK11-int	-0.8	3.83E-42	3.97E-39
LTR	ERVK	LTR22B2	-0.83	4.81E-10	9.60E-09
LTR	ERVK	LTR22C	-0.66	4.50E-05	2.88E-04
LTR	ERVK	LTR22C2	-0.55	1.09E-09	2.06E-08
LTR	ERVL	HERVL32-int	-0.85	1.66E-40	8.63E-38
LTR	ERVL	LTR47B2	-0.59	3.41E-10	7.36E-09
LTR	ERVL-MaLR	MSTA1-int	-0.68	7.52E-05	4.33E-04
Satellite	acro	ACRO1	-0.51	3.38E-05	2.23E-04
snRNA	-	U17	1.07	8.41E-12	2.59E-10

2.3.3. Patsientide lööbelise ja terve naha võrdlus kontrollgrupiga

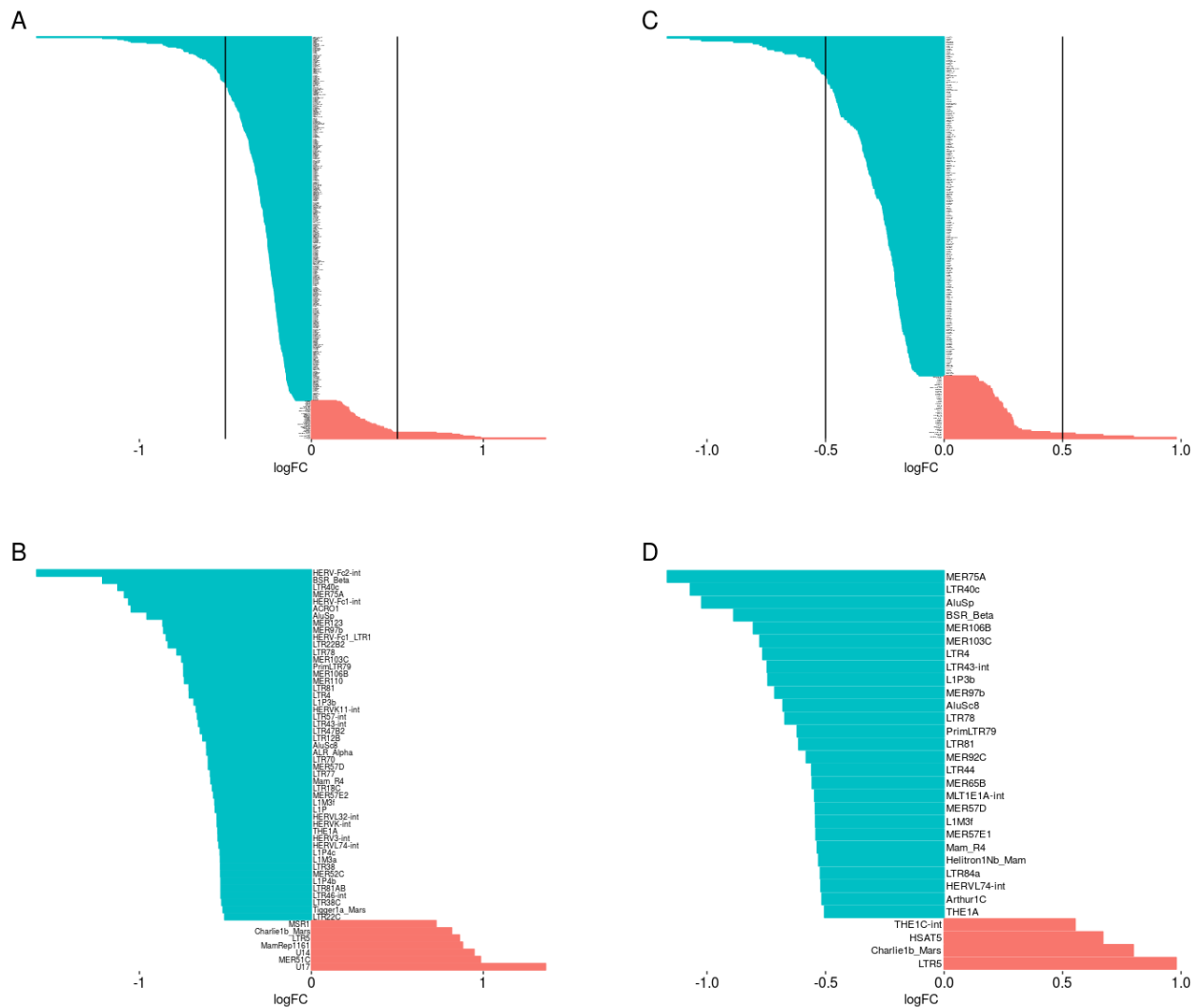
LP ja NLP gruppide võrdluses kontrollgrupiga leiti $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures vastavalt 433 ja 261 erinevalt ekspresseerunud elementi. Võrreldes kontrollgrupiga, olid LP grupis ligikaudu 90% ning NLP grupis ligikaudu 84% elementidest madalamal tasemel ekspresseeritud (Joonis 8). Vähesed LP ja NLP gruppides kõrgema ekspressiooniga elemendid olid sarnaselt paariviisilisele võrdlusele samuti peamiselt ERV1 perekonna esindajad. Kõrgema ekspressiooniga olid ka U14 ja U17 elemendid. Nii nagu ka paariviisilise võrdluse tulemustes, esines nii LP kui ka NLP gruppide võrdluses kontrollgrupiga LTR elementide ülekaal. LP ja NLP gruppide puhul vastavalt 230 elementi 433-st ning 133 elementi 261-st

erinevalt ekspresseeritud elementidest. Elemendid, mis olid erinevalt ekspresseerunud $\log_2FC \leq -0.5$ või $\log_2FC \geq 0.5$ ulatuses on toodud Tabelites 7 ja 8. Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elemendid on leitavad Lisadest 5 ja 6. Korduselementide perekondade tasemel teostatud võrdluse tulemusi iseloomustab elementide vähenenud ekspressioon LP ja NLP grupis. Need tulemused on leitavad Lisadest 7 ja 8.

Ligikaudu 90% elementidest, mis olid NLP grupis võrreldes kontrollgrupiga vähem ekspresseerunud, olid seda ka LP grupis (Joonis 9A). LP ja NLP gruppides kõrgemal tasemel ekspresseeritud elementidest kattus vaid ligikaudu 42% elementidest. Mõlemas võrdluses $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementide z-skooridel põhineva kahe esimese põhikomponendi graafilise kujutamise ning hierarhilise klasterdamise tulemused on toodud Joonistel 9B ja 10. Hierarhiline klasterdamine jagas kõik kolm gruppi kaheks alamgrupiks ning on märkimisväärne, et sõltumata katsegrupist, klasterdusid kokku kõrgema vanuse ning suurema kehamassiindeksiga indiviidid.



Joonis 6: LP ja NLP gruppide paariviisilise võrdluse tulemusena erinevalt ekspresseerunud elemendid. A – FDR ≤ 0.01 piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementide \log_2FC väärtused; B – FDR ≤ 0.01 piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elemendid, millede ekspressioon erines enam kui $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ võrra. $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ teisenduvad vastavalt 0.71 ja 1.41-kordseks muutuseks ekspressiooni tasemes; C - FDR ≤ 0.01 elementide z-skooril põhineva põhikomponent analüüsi kaks esimest põhikomponenti. Ovaalid tähistavad 95% usaldusintervalli. “LP” tähistab lööbelise naha gruppi ning “NLP” visuaalselt terve naha gruppi.

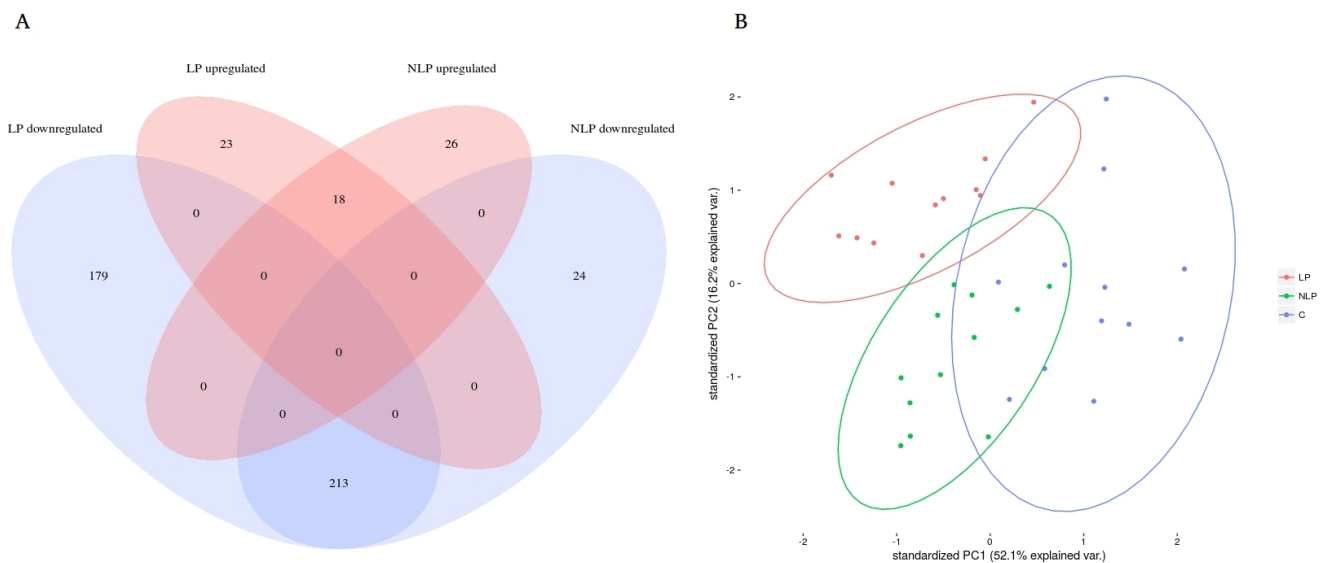


Joonis 8: Erinevalt ekspresseerunud elementid LP ja NLP gruppide võrdluses kontrollgrupiga. A – LP ja C vahelise võrdluse tulemusena $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementide \log_2FC väärtused; B – LP ja C vahelise võrdluse tulemusena $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementid, millede ekspressioon erines enam kui $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ võrra. $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ teisenduvad vastavalt 0.71 ja 1.41-kordseks muutuseks ekspressiooni tasemes; C - NLP ja C vahelise võrdluse tulemusena $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementide \log_2FC väärtused; D – NLP ja C vahelise võrdluse tulemusena $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementid, millede ekspressioon erines enam kui $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ võrra. “LP” tähistab lööbelise naha gruppi, “NLP” visuaalselt terve naha gruppi ning “C” kontrollgruppi.

Tabel 7: LP ja C grupi võrdluse tulemusena erinevalt ekspresseerunud korduselemendid. Tabelis on välja toodud elemendid, mis olid erinevalt ekspresseerunud $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures ning millede ekspressioon erines enam kui $\log_2FC \leq -0.5$ või $\log_2FC \geq 0.5$ võrra. $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ teisenduvad vastavalt 0.71 ja 1.41-kordseks muutuseks ekspressiooni tasemes. Tabelis on toodud ka vastavate elementide perekonad ning klassid. Katsegruppide võrdlus teostati R-i paketiiga edgeR. Välja on toodud ka tulemuste p-väärtused ning mitmesele testimisele korrigeeritud FDR väärtused.

Klass	Perekond	Element	\log_2FC	p-väärtus	FDR
DNA	-	MER123	-0.86	4.60E-05	1.87E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie1b_Mars	0.82	1.89E-03	5.04E-03
DNA	hAT-Charlie	MER103C	-0.75	5.56E-44	1.44E-41
DNA	hAT-Charlie	MER106B	-0.74	1.56E-10	3.00E-09
DNA	hAT-Tip100	MER97b	-0.86	5.70E-12	1.74E-10
DNA	PiggyBc	MER75A	-1.09	4.61E-09	6.94E-08
DNA	TcMar-Tigger	Tigger1a_Mars	-0.51	1.35E-04	4.90E-04
LINE	Dong-R4	Mam_R4	-0.58	6.25E-13	2.40E-11
LINE	L1	L1M3a	-0.53	2.52E-14	1.46E-12
LINE	L1	L1M3f	-0.56	1.48E-24	2.19E-22
LINE	L1	L1P	-0.56	2.78E-07	2.47E-06
LINE	L1	L1P3b	-0.68	1.12E-08	1.54E-07
LINE	L1	L1P4b	-0.53	1.15E-10	2.25E-09
LINE	L1	L1P4c	-0.53	3.82E-03	9.26E-03
LTR	-	MamRep1161	0.88	7.96E-04	2.36E-03
LTR	ERV1	HERV-Fc1_LTR1	-0.84	5.28E-04	1.64E-03
LTR	ERV1	HERV-Fc1-int	-1.06	4.07E-12	1.28E-10
LTR	ERV1	HERV-Fc2-int	-1.6	3.58E-05	1.51E-04
LTR	ERV1	HERV3-int	-0.54	2.12E-03	5.54E-03
LTR	ERV1	LTR12B	-0.63	1.08E-07	1.07E-06
LTR	ERV1	LTR38	-0.53	1.09E-07	1.07E-06
LTR	ERV1	LTR38C	-0.52	1.93E-13	9.09E-12
LTR	ERV1	LTR4	-0.71	9.22E-04	2.67E-03
LTR	ERV1	LTR43-int	-0.66	7.49E-06	4.07E-05
LTR	ERV1	LTR46-int	-0.53	6.27E-07	4.94E-06
LTR	ERV1	LTR70	-0.6	1.20E-12	4.31E-11
LTR	ERV1	LTR77	-0.59	1.53E-05	7.59E-05
LTR	ERV1	LTR78	-0.78	2.99E-73	1.55E-70
LTR	ERV1	MER110	-0.74	9.64E-42	2.00E-39
LTR	ERV1	MER51C	0.98	2.86E-20	2.70E-18
LTR	ERV1	MER52C	-0.53	2.76E-09	4.35E-08
LTR	ERV1	MER57D	-0.6	1.05E-10	2.11E-09
LTR	ERV1	MER57E2	-0.57	1.34E-04	4.86E-04
LTR	ERV1	PrimLTR79	-0.74	1.65E-10	3.11E-09
LTR	ERVK	HERVK-int	-0.55	4.03E-13	1.70E-11
LTR	ERVK	HERVK11-int	-0.67	5.43E-11	1.18E-09
LTR	ERVK	LTR22B2	-0.83	1.93E-08	2.47E-07
LTR	ERVK	LTR22C	-0.5	3.76E-03	9.15E-03

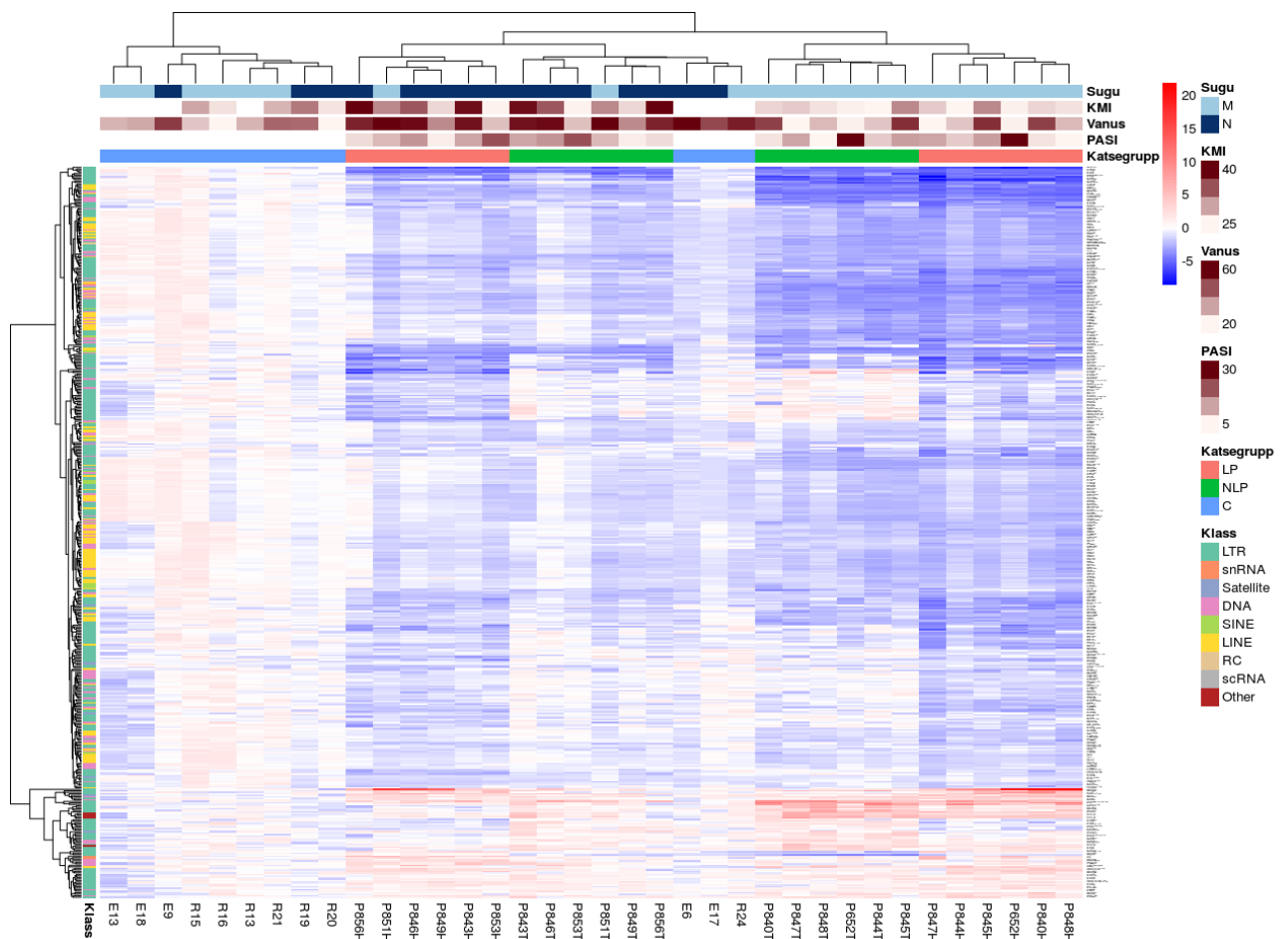
LTR	ERVK	LTR5	0.86	1.48E-05	7.36E-05
LTR	ERVL	HERVL32-int	-0.55	1.72E-07	1.60E-06
LTR	ERVL	HERVL74-int	-0.54	9.47E-09	1.31E-07
LTR	ERVL	LTR18C	-0.58	5.66E-05	2.22E-04
LTR	ERVL	LTR40c	-1.13	6.37E-97	6.61E-94
LTR	ERVL	LTR47B2	-0.65	5.35E-10	9.26E-09
LTR	ERVL	LTR57-int	-0.66	7.84E-22	9.05E-20
LTR	ERVL-MaLR	THE1A	-0.54	1.65E-35	2.86E-33
LTR	Gypsy	LTR81	-0.71	3.33E-18	2.66E-16
LTR	Gypsy	LTR81AB	-0.53	3.87E-06	2.36E-05
Satellite	-	BSR_Beta	-1.21	8.20E-08	8.52E-07
Satellite	-	MSR1	0.73	1.89E-12	6.34E-11
Satellite	acro	ACRO1	-1.05	2.29E-04	7.89E-04
Satellite	centr	ALR_Alpha	-0.61	2.23E-03	5.79E-03
SINE	Alu	AluSc8	-0.61	1.75E-20	1.82E-18
SINE	Alu	AluSp	-0.96	1.89E-47	6.55E-45
snRNA	-	U14	0.95	4.29E-06	2.56E-05
snRNA	-	U17	1.36	1.44E-13	7.13E-12



Joonis 9: Katsegruppides erinevalt ekspresseerunud elemendid. **A** – Kattuvad elemendid LP ja C ning NLP ja C võrdluste tulemustes $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures esitatuna Venni diagrammina. “LP downregulated” tähistab LP grupis võrrelduna C grupiga vähem ekspresseerunud elemente ning “LP upregulated” kõrgemal tasemel ekspresseerunud elemente. “NLP downregulated” tähistab NLP grupis võrreldes C grupiga madalamal ning “NLP upregulated” kõrgemal tasemel ekspresseerunud elemente; **B** - Nii LP kui ka NLP ja kontrollgrupi vahelise võrdluse tulemusena $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementide z-skooril põhineva põhikomponent analüüsi kaks esimest põhikomponenti. Ovaalid tähistavad 95% usaldusintervalli. “LP” tähistab lööbelise naha gruppi, “NLP” visuaalselt terve naha gruppi ning “C” kontrollgruppi.

Tabel 8: NLP ja C grupi võrdluse tulemusena erinevalt ekspresseerunud korduselemendid. Tabelis on välja toodud elemendid, mis olid erinevalt ekspresseerunud $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures ning millede ekspressioon erines enam kui $\log_2FC \leq -0.5$ või $\log_2FC \geq 0.5$ võrra. $\log_2FC \leq -0.5$ ja $\log_2FC \geq 0.5$ teisenduvad vastavalt 0.71 ja 1.41-kordseks muutuseks ekspressiooni tasemes. Tabelis on toodud ka vastavate elementide perekonad ning klassid. Katsegruppide võrdlus teostati R-i paketiiga edgeR. Välja on toodud ka tulemuste p-väärtused ning mitmesele testimisele korrigeeritud FDR väärtused.

Klass	Perekond	Element	\log_2FC	p-väärtus	FDR
DNA	hAT-Charlie	Charlie1b_Mars	0.8	2.21E-03	8.47E-03
DNA	hAT-Charlie	MER103C	-0.78	1.34E-46	3.48E-44
DNA	hAT-Charlie	MER106B	-0.8	4.28E-12	2.61E-10
DNA	hAT-Tip100	Arthur1C	-0.52	2.19E-08	5.17E-07
DNA	hAT-Tip100	MER97b	-0.71	6.68E-09	1.78E-07
DNA	PiggyBc	MER75A	-1.17	3.16E-10	1.17E-08
LINE	Dong-R4	Mam_R4	-0.54	3.73E-11	1.76E-09
LINE	L1	L1M3f	-0.54	4.40E-23	6.53E-21
LINE	L1	L1P3b	-0.74	4.83E-10	1.73E-08
LTR	ERV1	LTR4	-0.77	3.63E-04	1.82E-03
LTR	ERV1	LTR43-int	-0.75	3.62E-07	5.22E-06
LTR	ERV1	LTR44	-0.56	1.34E-11	7.34E-10
LTR	ERV1	LTR78	-0.67	6.90E-55	3.59E-52
LTR	ERV1	MER57D	-0.54	4.21E-09	1.18E-07
LTR	ERV1	MER57E1	-0.54	2.73E-07	4.36E-06
LTR	ERV1	MER65B	-0.56	1.64E-05	1.38E-04
LTR	ERV1	MER92C	-0.58	6.93E-08	1.38E-06
LTR	ERV1	PrimLTR79	-0.62	7.42E-08	1.41E-06
LTR	ERVK	LTR5	0.98	8.74E-07	1.08E-05
LTR	ERVL	HERVL74-int	-0.52	2.70E-08	5.97E-07
LTR	ERVL	LTR40c	-1.07	2.67E-88	2.78E-85
LTR	ERVL	LTR84a	-0.52	4.43E-13	3.07E-11
LTR	ERVL-MaLR	MLT1E1A-int	-0.55	1.96E-07	3.45E-06
LTR	ERVL-MaLR	THE1A	-0.5	7.97E-31	1.66E-28
LTR	ERVL-MaLR	THE1C-int	0.55	9.71E-06	8.70E-05
LTR	Gypsy	LTR81	-0.61	2.74E-14	2.19E-12
RC	Helitron	Helitron1Nb_Mam	-0.53	8.42E-07	1.05E-05
Satellite	-	BSR_Beta	-0.89	7.95E-05	5.23E-04
Satellite	-	HSAT5	0.67	7.28E-05	4.88E-04
SINE	Alu	AluSc8	-0.68	4.98E-25	8.62E-23
SINE	Alu	AluSp	-1.02	6.98E-54	2.42E-51



Joonis 10: Katsegruppide hierarhiline klasterdumine. Joonisel on kujutatud nii LP kui ka NLP ja kontrollgrupi vahelise võrdluse tulemusena $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures erinevalt ekspresseerunud elementide z-skoore ning nii elementide ja indiviidide klasterdumist nende põhjal. Klasterdamisel kasutati Eukleidilist kaugust. Lisatud on ka valik fenotüübi tunnuseid: PASI skoor, vanus, KMI ja sugu. Katsegrupid “LP” (lööbeline nahk), “NLP (visuaalselt terve nahk) ja “C” (kontrollgrupp) ning korduselementide klassid on tähistatud vastavate värvidega.

2.4. Arutelu

Käesoleva magistritöö raames uuriti kogu RNA sekveneerimise andmete põhjal inimese endogeensete retroviiruste (HERV-ide) ja teiste korduselementide ekspressiooni 12 psoriaasi põdeva indiviidi lööbelises ja visuaalselt terves nahas, ning võrreldi seda 12 kontrollgrupi indiviidi nahaproovidega. Erinevalt ekspresseerunud elementide analüüsi tulemusena leiti LP ja NLP paariviisilise võrdluse, LP ja C ning NLP ja C gruppide omavahelise võrdluse korral $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures vastavalt 286, 433 ja 261 erinevalt ekspresseerunud korduselementi. Enamik elementidest olid LP grupis madalama ekspressiooniga võrreldes NLP grupiga ning NLP grupis võrreldes kontrollgrupiga. Erinevalt ekspresseerunud elementide seas olid esindatud mitmed HERV-id, mida on varasemalt inimeste haiguste kontekstis kirjeldatud, nagu näiteks HERV-W (HERV17) ning HERV-K, HERV-L ja (ERV-L)-MaLR perekondade esindajad (Chuong *et al.*, 2016; Lamprecht *et al.*, 2010; Rolland *et al.*, 2006; Stauffer *et al.*, 2001).

Käesolevas töös tuvastati märgatav korduselementide ekspressioon kõikide katsegruppide nahaproovides. Keskmiselt 27.5% hg19 referentsgenoomile joondunud lugemitest joondus korduselementide lookustele. Korduselementidele joondunud lugemite hulka on ka eelnevalt kogu RNA sekveneerimise tulemuste põhjal kirjeldatud (Tyekucheva *et al.*, 2011), kuid seda frontaalsagara koes. Tyekucheva ja kolleegid jõudsid aga tulemuseni, et vaid 8% järjestustest joonudus korduselementidele. Kuna mainitud töös kasutati korduselementide lookuste annoteerimisel Repbase andmebaasi, mis peaaegu täielikult kattub RepeatMaskeri annotatsioonidega, siis tuleneb erinevus pigem kudede erinevusest kui kasutatud meetoditest. Käesolevas töös kajastatud tulemused on samas suurusjärgus eelnevalt CAGE (ingl k *cap analysis gene expression*) meetodil saadud tulemustega, mis ühtlasi kinnitavad suurt kududevahelist erinevust: erinevates mitte-embrüonaalsetes kudedes pärinevad korduselementidelt 10-20% transkriptidest ning embrüonaalses koes kuni 30% (Fadloun *et al.*, 2013; Faulkner *et al.*, 2009). Sarnaselt eelpool mainitud publikatsioonidele, olid ka käesolevas töös kasutatud RNA sekveneerimise andmetes kõige enam esindatud LINE, SINE ja LTR elemendid, mis oli ühtlasi ootuspärane, sest antud elemendid moodustavad valdava osa RepeatMasker'i annotatsioonidest.

LTR elemendid olid erinevalt ekspresseerunud elementide seas suuresti ülesindatud, moodustades koguni 74% LP ja NLP paariviisilise võrdluse tulemustest ning ligikaudu 50% tulemustest LP ja NLP gruppide võrdluses kontrollgrupiga. Erinevalt ekspresseerunud LTR

elemendid moodustasid siiski vaid ligikaudu 1/3 kõikidest detekteeritud LTR elementidest. Sellegi poolest nähti kõikide LTR klassi kuuluvate korduselementide perekondade ekspressiooni vähenemist ka perekondade tasemel tehtud analüüsi tulemusena. Korduselementide vähenenud ekspressioon LP ja NLP gruppides viitab nende ekspressiooni repressioonile psoriaasi põletikulises keskkonnas. Aktiivse repressiooni võimalikkusele viitab ka asjaolu, et korduselementide ekspressioon LP ja NLP kudedes varieerus indiviide lõikes märgatavalt vähem kui kontrollgrupis. Korduselementide repressioon patsientide visuaalselt terves nahas viitab patoloogiliste mehhanismide käivitumisele juba enne visuaalse lööbe teket ning seda on ka varasemalt geeniekspressiooni andmete põhjal kirjeldatud (Keermann *et al.*, 2015).

Psoriaasi põletikuline keskkond, mida iseloomustab muuhulgas tüüp I interferoonide ja TNF- α suurenenud ekspressioon, indutseerib naha rakkudes antiviraalsete faktorite ekspressiooni (Raposo *et al.*, 2015). Nende faktorite hulka kuuluvad näiteks tsütidiini deaminaas APOBEC3G, mis indutseerib mutatsioonide teket viraalses geneetilises materjalis (Esnault *et al.*, 2005), ning SAMHD1, mis on võimeline trifosfaat-desoksüribonukleosiidide lagundamise teel inhibeerima pöördtranskriptaasi (Lahouassa *et al.*, 2012). Käesolevas töös kasutatud RNA sekveneerimise andmete põhjal on eelnevalt teostatud erinevalt ekspresseerunud geenide analüüs (Keermann *et al.*, 2015), mille tulemustest on näha, et APOBEC3G on LP ja NLP kudedes vastavalt ~3.4 ning ~1.2 korda (statistiliselt ebaolulised tulemused, FDR > 0.01) ja SAMHD1 vastavalt ~2.5 ning ~1.9 korda suurenenud ekspressiooniga võrreldes kontrollgrupiga (Tabel 9). Ka mitmed teised antiviraalsed faktorid jälgisid sama trendi, mis viitab aktiveerunud antiviraalsele vastusele LP ja NLP kudedes. See korreleerub korduselementidelt pärit RNA hulga vähenemisega ning lubab järeldada, et antiviraalsed faktorid võivad omada rolli käesolevas töös kirjeldatud viraalset päritolu korduselementide repressioonis.

Tabel 9: Samade algandmete põhjal teostatud geenide ekspressiooni analüüsi tulemused. Tabelis on toodud muutus ekspressioonitasemes kahendlogaritmina (\log_2FC), p-väärtus ning FDR väärtus. “LP vs C” tähistab lööbelise koe ja kontrollgrupi vahelist võrdlust, “NLP vs C” tähistab visuaalselt terve naha ja kontrollgrupi vahelist võrdlust. Geenide ekspressiooni analüüsi tulemused on eelnevalt publitseeritud (Keermann *et al.*, 2015).

Geen	LP vs C			NLP vs C		
	\log_2FC	p-väärtus	FDR	\log_2FC	p-väärtus	FDR
APOBEC3G	0.91	1.36E-02	4.59E-02	0.30	5.15E-01	9.72E-01
SAMHD1	1.30	2.68E-17	1.42E-15	0.96	6.10E-10	1.93E-07
DNMT1	0.73	9.51E-13	2.71E-11	0.13	2.12E-01	6.15E-01
HDAC1	0.89	1.71E-14	6.21E-13	0.23	6.17E-02	2.96E-01

Põhiliseks korduselementide ekspressiooni vaos hoidvaks mehhanismiks peetakse siiski DNA metülatiooni ning kromatiini kondenseerivaid histoonide modifikatsioone (Maksakova *et al.*, 2008; Reik, 2007). Psoriaatilises nahas on eelnevalt kirjeldatud ülemetüleeritud lookuste arvu suurenemist võrreldes terve nahaga (Zhang *et al.*, 2013). Ühtlasi on kirjeldatud metüültransferaasi *DNMT1* ekspressiooni suurenemist psoriaasi põdevate indiviidide perifeersetes mononukleaarsetes vererakkudes (ingl k PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (Zhang *et al.*, 2010). Käesolevas töös kasutatud toorandmete puhul on eelnevalt kirjeldatud ~1.7-kordset *DNMT1* ekspressiooni kasvu LP grupis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks psoriaatilises koes muutunud metülatiooni mustrile, on Zhang ja kolleegid psoriaatikute PMBC rakkudes kirjeldanud histooni H4 deatsetüleeritust genoomsel tasemel (Zhang *et al.*, 2011). Kuigi antud hetkeks ei ole teada, kas histooni H4 deatsetüleeritus esineb sarnasel määral ka psoriaatilise naha koes, on käesolevas töös kasutatud andmete põhjal näha LP grupis ~1.9 kordset kasvu histooni deatsetülaasi *HDAC1* ekspressioonis. On välja pakutud, et histooni H4 deatsetüleerimine võib olla kiireloomuline vastus nii eksogeensete kui endogeensete viiruslike elementide vaigistamises DNA kondenseerimise teel (Greger *et al.*, 2005; Mutskov and Felsenfeld, 2004; Peek and Tollefsbol, 2011). Lähtudes eelnevalt mainitud geeniekspressiooni andmetest ning nende korrelatsioonist korduselementide ekspressiooni vähenemisega, on võimalik järeldada, et ka DNA metülatioon ning histooni H4 deatsetüleerimine võisid panustada kirjeldatud korduselementide ekspressiooni supresseerimisse LP ja NLP gruppides.

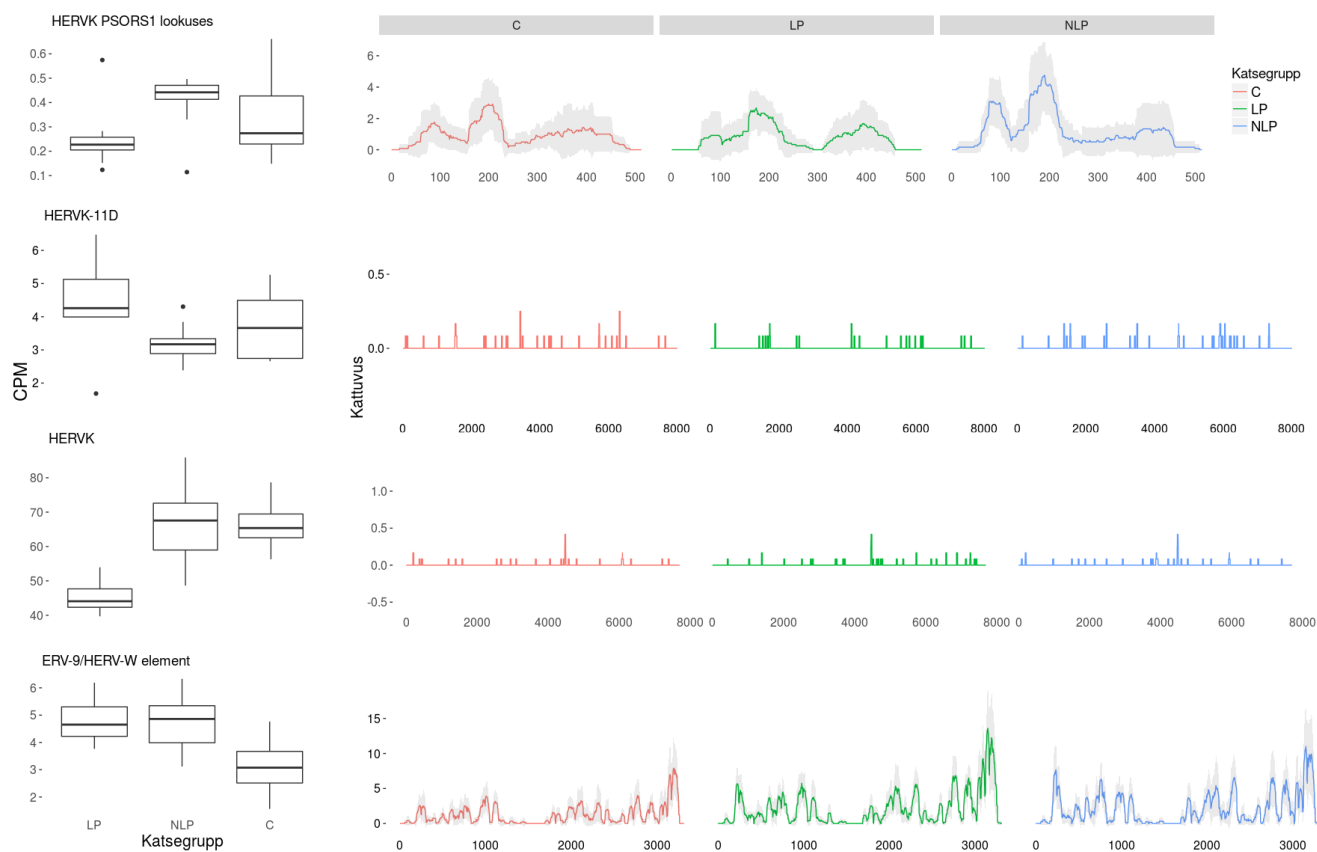
Psoriaasi ning ka teiste autoimmuunhaiguste kontekstis on tähelepanu pälvinud HERV-K perekonna esindajad (Foerster *et al.*, 2005; Sicat *et al.*, 2005; Wildschutte *et al.*, 2016).

HERV-K näol on ühtlasi tegemist ka kõige hilisemalt inimese genoomi integreerunud HERV-ide perekonnaga (Marchi *et al.*, 2014). Käesolevas töös leiti, et valdava osa HERV-K perekonna esindajate ekspressioon oli LP ja NLP gruppides võrreldes kontrollgrupiga vähenenud (Joonis 11). Sarnaste tulemusteni on psoriaatilist nahka uurides jõudnud ka Gupta ja kollegid (Gupta *et al.*, 2014). Seevastu aga Ariza ja Williams on näidanud, et PSORS1 lookuses oleva HERV-K järjestuse poolt kodeeritud deoksüüridiintrifosfaadi nukleotiidhüdrolaasi (dUTPase) järjestus on võimeline funktsioneerima super-antigeenina ning indutseerima Th1 ja Th17 tsütokiinide sekretsiooni dendriitrakkude ja keratinotsüütide poolt (Ariza and Williams, 2011). Kasutades sama HERV-K18 konsensusjärjestust (Harris *et al.*, 1997), millest lähtusid ka Ariza ja Williams, leiti käesolevas töös, et antud element on LP grupis vähem ekspresseerunud kui NLP grupis, kuid NLP grupis pigem rohkem ekspresseerunud kui kontrollgrupis (Joonis 11).

Kuigi on välja pakutud, et immuunvastuse stimuleerimine toob kaasa HERV-ide ekspressiooni tõusu (Johnston *et al.*, 2001), on hilisemad uuringud näidanud rakulise immuunsüsteemi aktiveerumisega kaasnevat antiviraalset reaktsiooni ning üldist HERV-ide ekspressiooni vähenemist (Gupta *et al.*, 2014; Nogueira *et al.*, 2015), mida kirjeldatakse ka käesolevas töös. Lähtudes sellest, et psoriaatilise naha põletikulises keskkonnas on indutseeritud antiviraalne vastus ning ühtlasi on kirjeldatud ka represseerivate kromatiini modifikatsioonide hulga suurenemist, on tõenäoline, et need mehhanismid omasid rolli ka käesolevas töös kirjeldatud korduselementide ekspressiooni vähenemises LP ja NLP gruppides.

LP ja NLP gruppides valdavalt vähenenud korduselementide ekspressiooni taustal kerkib aga küsimus, mis siiski põhjustab üksikute elementide ekspressiooni suurenemist ning kas see võiks mõjutada haiguse kulgu. On võimalik, et väheste HERV-ide ekspressiooni tõus on tingitud lookus-spetsiifilisest metüleerituse vähenemisest aktiivselt transkribeeritavates genoomi piirkondades. Metüleerituse vähenemisest tingitud HERV-ide ekspressiooni on ka varasemalt kirjeldatud (Lamprecht *et al.*, 2010; Laska *et al.*, 2013). On näidatud, et psoriaatilises lööbes on kõrgema ekspressiooniga geenide lookused vähemal määral metüleeritud kui terves nahas (Roberson *et al.*, 2012). Robersoni ja kollegide poolt kirjeldati ühtlasi tervele koele iseloomuliku metülatsioonimustri taastumist pärast ravi TNF- α inhibiitoritega, mis viitab sellele, et muutused metülatsioonis olid tingitud põletikulistele signaalidele vastusena aktiveerunud geenide ekspressioonist. Seega on antud juhul võimalik, et ekspressioon suurenes nende korduselementide puhul, mis asuvad psoriaasi kontekstis suurenenud ekspressiooniga geenide läheduses. Mainitud seoste esinemine käesolevas töö

kontekstis on aga siiski spekulatiivne, sest rakendatud meetodika ei võimaldanud hinnata lookus-spetsiifilist ekspressioni.



Joonis 11: Arutelus käsitletud HERV-ide CPM väärtused ja konsensusjärjestuse kattuvus. CPM väärtused katsegruppide lõikes on esitatud karp-vurrud diagrammina. Konsensusjärjestuste kattuvus on kujutatud joondiagrammina, kus horisontaalsel teljel on kujutatud konsensusjärjestuse positsioone ning vertikaalsel teljel järjestuse kattuvust. Järjestuste suure varieeruvuse tõttu, ei esinda jooned konsensusjärjestusele siiski kõikide antud elemendi genomis esinevate lookuste kattuvust.

On näidatud, et teatud HERV-ide ekspressiooni tõusule järgneb immuunvastus (Rolland *et al.*, 2006). TLR-id on võimelised tsütosoolseid retroviiruslikke nukleiinhappeid või valke ära tundma kui PAMP-e või DAMP-e (Ariza and Williams, 2011; Rolland *et al.*, 2006) ning TLR-ide aktivatsioon toob kaasa põletikuliste tsütokiinide sekretsiooni (Romieu-Mourez *et al.*, 2009; Takeda and Akira, 2005). Eespool mainitu seob omavahel Rolland ja kolleegide töö, milles näidati, et HERV-W perekonda kuuluv element on võimeline TLR4 aktivatsiooni kaudu indutseerima immuunvastust (Rolland *et al.*, 2006). Ühtlasi on psoriaasi kontekstis kirjeldatud ka suurenenud TLR-ide ekspressiooni keratinotsüütides ning dendriitrakkudes (Baker *et al.*, 2003; Begon *et al.*, 2007; Curry *et al.*, 2003). Seega on võimalik, et vähemalt osad HERV-id on võimelised juba väljakujunenud psoriaatilise lööbe kontekstis panustama immuunvastuse alalhoidmisesse. Ühtlasi on HERV-W elementide korral on näidatud, et nendes sisalduvad enhaanser elemendid on võimelised siduma NF- κ B ja AP-1 transkriptsioonifaktoreid, ning on seeläbi aktiveeritavad põletikuliste tsütokiinide (TNF- α , IFN- γ , IL-6, ja IL-1) poolt (Mameli *et al.*, 2007). Vähesel määral suurenenud (1.2 kuni 1.3 korda) HERV-W elementide ekspressioon LP ja NLP kudedes tuvastati ka käesolevas töös. Molès ja kolleegid on kirjeldanud HERV-W/HERV9 elementidega sarnaneva HERV-i, mis ekspresseerus valdavalt ainult psoriaatilises nahas (Molès *et al.*, 2005). Käesolevas töös aga tuvastati nii Molès ja kolleegide poolt kirjeldatud HERV-i kui ka HERV-W elementide ekspressioon lisaks LP ja NLP gruppidele ka kontrollgrupi indiviidide nahas (Joonis 11).

On leitud, et ebanormaalselt suur kogus tsütosoolset DNA-d võib psoriaasi ja teiste autoimmunhaiguste kontekstis kaasa tuua immuunvastuse (Demaria *et al.*, 2014; Dombrowski *et al.*, 2011). Ühtlasi on viimastel aastatel leitud, et keratinotsüütides ekspresseeritud antimikroobne peptiid LL37 on võimeline siduma tsütosoolset DNA-d ning osalema TLR signaaliradade kaudu immuunvastuse indutseerimises (Chiliveru *et al.*, 2014). Antimikroobsel peptiidil LL37 usutakse olevat indutseeriv roll ka psoriaasi tekkes (Lande *et al.*, 2007, 2015). Hiljuti publitseeritud töös demonstreeriti, et endogeenset päritolu pöördtranskriptaasid on keratinotsüütides võimelised tekitama piisaval hulgal RNA:DNA duplekse, mille tagajärjel toimub immuunvastuse ning põletikuliste tsütokiinide sekretsiooni indutseerimine (Molès *et al.*, 2017). On näidatud, et HERV-K perekonna esindajad võivad senini kodeerida funktsionaalseid pöördtranskriptaase (Berkhout *et al.*, 1999). Molès ja kolleegid on ühtlasi varasemalt kirjeldanud pöördtranskriptaaside olemasolu nii terves kui ka psoriaatilises nahas, kusjuures psoriaatilises koes detekteeriti ühtlasi pöördtranskriptaase aktiivsuse suurenemist võrreldes terve nahaga (Molès *et al.*, 2007). Käesolevas töös tuvastati LP grupis kahe

pöördtranskriptaasi kodeeriva HERV-K perekonna esindaja (HERV-K11d ja HERV-K14c) ~1.4 korda suurenenud ekspressioon võrrelduna NLP koe ja kontrollgrupiga (Joonis 11). Küll aga jääb antud töö raames teadmata, kas detekteeritud transkriptid sisaldavad terviklikke pöördtranskriptaasi järjestusi, ning kas toimub ka antud transkriptide translatsioon funktsionaalseks valguks.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et tuginedes käesolevas töös kirjeldatud HERV-ide ja teiste korduselementide ekspresseerumisele ka kontrollgrupi indiviidide terves nahas ning nende vähesele repressioonile LP ning NLP kudedes, on ebatõenäoline, et need elemendid võiksid omada olulist rolli psoriaasi tekkemehhanismides. Üksikute elementide ekspressiooni suurenemine võib olla tingitud lookus-spetsiifilistest muudatustest kromatiini struktuuris ja modifikatsioonides, mis on seotud psoriaasile omase geeniekspressiooni profiili väljakujunemisega. Põletikulises keskkonnas ekspresseerunud HERV-id võivad aga omada funktsiooni juba väljakujunenud immuunvastuse võimendamises. On näidatud, et endogeenset retroviiruslikku päritolu nukleinhapped ja valgud on äratuntavad erinevate rakusiseste sensorite poolt ning on seega võimelised indutseerima immuunvastust.

Nii käesolev töö kui ka eelnevad uuringud antud valdkonnas viitavad keerulistele interaktsioonidele autoimmuunvastuse ning korduselementide ekspressiooni vahel, mis ei pruugi olla indutseeritud ühe või teise komponendi poolt, vaid kujuneda vastastikuste mõjutuste kaudu. Kindlasti ei ole võimalik seda küsimust lahendada tuginedes vaid kogu RNA sekveneerimise andmetele ning ammendava vastuse saamise nimel tuleks ühes korduselementide ekspressiooniga uurida ka kimäärsete transkriptide teket, kromatiini modifikatsioone, retroviiruslike *cis*- ja *trans*-regulatoorsete elementide lookus-spetsiifilist aktiivsust, HERV-ide nukleinhapete ning valkude immunoreaktiivsust ning transleeritud valkude funktsionaalsust.

KOKKUVÕTE

Muutusi HERV-ide ekspressioonis on seostatud psoriaasi ja teiste autoimmuunhaiguste tekkega. Senised ekspressiooniuuringud on aga olnud piiratud väheste konserveerunud valke kodeerivate elementidega. Ühtlasi on näidatud vastuolulisi tulemusi selles osas, kas aktiveerunud immuunsüsteem ning põletikuliste signaalide olemasolu korreleerub HERV-ide ekspressiooniga positiivselt või negatiivselt.

Käesolevas töös kirjeldatakse kogu RNA sekveneerimise andmete põhjal HERV-ide ja ka teiste korduselementide ekspressiooni psoriaatilises nahas. Sekveneerimise andmed põhinesid kokku 36 erineval nahaproovil, mille moodustasid 12 lööbelise naha (LP), 12 samadelt indiviididelt võetud visuaalselt terve naha (NLP) ning 12 tervelt kontrollgrupi indiviidilt (C) võetud proovi. Korduselementidele joonduvate lugemite täpsemaks kvantiteerimiseks kasutati RepEnrich töövoogu.

Antud töös tuvastati märkimisväärne korduselementide ekspressioon nii psoriaasi patsientide kui ka tervete kontrollgrupi indiviidide nahas. Teostatud erinevalt ekspresseerunud elementide analüüsi tulemusena kirjeldati üldise foonina HERV-ide ja teiste korduselementide ekspressiooni vähenemist nii LP kui ka NLP gruppides. See on kooskõlas varasemalt publitseeritud töödega, mis kirjeldavad immuunsüsteemi supresseerivat mõju HERV-ide ekspressioonile. Peamised mehhanismid HERV-ide ja teiste korduselementide vaigistamisel on antiviraalsed faktorid ning kromatiini modifikatsioonid. Käesolevas töös kasutatud toorandmete põhjal eelnevalt publitseeritud geeniekspressiooni uuringu tulemused näitavad antiviraalsete faktorite ning kromatiini vaigistamisel osalevate geenide kõrgemat ekspressiooni LP ja NLP gruppides võrreldes kontrollgrupiga, mis korreleerub käesolevas töös kirjeldatud korduselementide ekspressiooni vähenemisega.

Nähtud korduselementide repressiooni taustal tuvastati siiski ka LP ja NLP gruppides kõrgema ekspressiooniga elemente, sealhulgas eelnevalt psoriaasi kontekstis kirjeldatud HERV-K ja HERV-W perekondade esindajaid. Mitmed HERV-K elemendid kodeerivad valke, sealhulgas ka pöördtranskriptaasi, mis võib tekitada immunogeenseid DNA:RNA duplekse. Sellegipoolest võib käesoleva töö tulemustest lähtudes pidada ebatõenäoliseks HERV-ide indutseerivat mõju psoriaasi tekkes, kuid ei saa välistada, et põletikulises keskkonnas ekspresseeruvad HERV-id võimendavad immuunvastust ning panustavad selle alahoidmisesse.

Transcriptional landscape of human endogenous retroviruses (HERVs) and other repeated elements in psoriatic lesions

SUMMARY

Freddy Lättekivi

LTR retrotransposons, most of which are endogenous retroviruses, make up at least 8-10% of the human genome. Having acquired numerous mutations over time, human endogenous retrovirus (HERV) sequences in the present-day human genome are incapable of producing infectious virus particles. However, transcripts originating from these loci as well as proteins encoded by them have been detected in tissues affected by autoimmunity. As exogenous retroviruses are capable of inducing immune response, the expressed HERV sequences and proteins encoded by them could also be recognized by the host immune system as foreign and potentially hostile elements.

Here we present the results of our differential expression study of human endogenous retroviruses (HERVs) and other repeated elements in the lesional (LP) and non-lesional (NLP) skin of psoriasis patients compared to the skin of healthy controls (C). Resulting from differential expression analysis, we found 286, 433, and 261 differentially expressed repetitive elements, in the pairwise, LP vs C and NLP vs C comparisons respectively, most of which were downregulated in LP and NLP tissues compared to healthy tissue. We observed a remarkable enrichment of LTR elements amongst the differentially expressed elements. About 74% of differentially expressed elements in the pairwise comparison between lesional and non-lesional skin samples from the same patients belonged to the LTR class. We also report significant expression levels of HERVs and other repeated elements in healthy skin tissue. We detected the differential expression of HERVs previously described in the context of human diseases, such as HERV-W (HERV17) and members of the HERV-K, HERV-L, and (ERV-L)-MaLR families.

The observed suppression of HERV elements in LP and NLP tissues is in accordance with previous publications reporting the reduced expression of HERV elements in the pro-inflammatory environment. It is also in correlation with the increased transcription of genes encoding antiviral proteins and enzymes catalyzing silencing chromatin modifications previously described based on our dataset. Controversially, we also observed the upregulation of some HERVs in LP and NLP tissues. We can only speculate, that this induction could be

loci-specific and connected to the previously reported loss of methylation of nearby regions of genes upregulated in psoriasis. These upregulated elements could add momentum to the already established immune response if recognized by receptive components of the cellular innate immunity.

The described downregulation of LTR-elements as well as smaller variability in absolute expression levels in the LP and NLP tissues compared to healthy controls leads us to conclude that the expression of HERVs and other LTR-elements in the skin is actively suppressed in the pro-inflammatory environment of psoriasis. We deem it unlikely that the modest levels of upregulation of a small subset of LTR-elements in the LP and NLP tissues is significantly implicated in the induction of psoriatic lesions as we also observed high expression levels of repetitive elements in the healthy skin of controls.

KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

Albanesi, C., Scarponi, C., Giustizieri, M.L., and Girolomoni, G. (2005). Keratinocytes in inflammatory skin diseases. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 4, 329–334.

Ariza, M.-E., and Williams, M.V. (2011). A Human Endogenous Retrovirus K dUTPase Triggers a TH1, TH17 Cytokine Response: Does It Have a Role in Psoriasis? *J. Invest. Dermatol.* 131, 2419–2427.

Baker, B.S., Ovigne, J.-M., Powles, A.V., Corcoran, S., and Fry, L. (2003). Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 148, 670–679.

Bannert, N., and Kurth, R. (2006). The Evolutionary Dynamics of Human Endogenous Retroviral Families. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 7, 149–173.

Begon, E., Michel, L., Flageul, B., Beaudoin, I., Jean-Louis, F., Bachelez, H., Dubertret, L., and Musette, P. (2007). Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. *Eur. J. Dermatol. EJD* 17, 497–506.

Berkhout, B., Jebbink, M., and Zsíros, J. (1999). Identification of an active reverse transcriptase enzyme encoded by a human endogenous HERV-K retrovirus. *J. Virol.* 73, 2365–2375.

Blomberg, J., Benachenhou, F., Blikstad, V., Sperber, G., and Mayer, J. (2009). Classification and nomenclature of endogenous retroviral sequences (ERVs): problems and recommendations. *Gene* 448, 115–123.

Breu, H. (2010). A Theoretical Understanding of 2 Base Color Codes and Its Application to Annotation, Error Detection, and Error Correction. White Pap. SOLID™ Syst.

Cardoso, A.R., Oliveira, M., Amorim, A., and Azevedo, L. (2016). Major influence of repetitive elements on disease-associated copy number variants (CNVs). *Hum. Genomics* 10.

Chen (2016). VennDiagram: Generate High-Resolution Venn and Euler Plots. R package version 1.6.17.

Chiliveru, S., Rahbek, S.H., Jensen, S.K., Jørgensen, S.E., Nissen, S.K., Christiansen, S.H., Mogensen, T.H., Jakobsen, M.R., Iversen, L., Johansen, C., et al. (2014). Inflammatory cytokines break down intrinsic immunological tolerance of human primary keratinocytes to cytosolic DNA. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 192, 2395–2404.

Christophers, E. (2001). Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin. Exp. Dermatol.* 26, 314–320.

Chuong, E.B., Elde, N.C., and Feschotte, C. (2016). Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science* 351, 1083–1087.

Criscione, S.W., Zhang, Y., Thompson, W., Sedivy, J.M., and Neretti, N. (2014). Transcriptional landscape of repetitive elements in normal and cancer human cells. *BMC Genomics* 15, 583.

- Curry, J.L., Qin, J.-Z., Bonish, B., Carrick, R., Bacon, P., Panella, J., Robinson, J., and Nickoloff, B.J. (2003). Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch. Pathol. Lab. Med.* *127*, 178–186.
- Demaria, O., Di Domizio, J., and Gilliet, M. (2014). Immune sensing of nucleic acids in inflammatory skin diseases. *Semin. Immunopathol.* *36*, 519–529.
- Di Cesare, A., Di Meglio, P., and Nestle, F.O. (2009). The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* *129*, 1339–1350.
- Dombrowski, Y., Peric, M., Koglin, S., Kammerbauer, C., Göss, C., Anz, D., Simanski, M., Gläser, R., Harder, J., Hornung, V., et al. (2011). Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci. Transl. Med.* *3*, 82ra38.
- Enright, C.A., Maxwell, E.S., Eliceiri, G.L., and Sollner-Webb, B. (1996). 5'ETS rRNA processing facilitated by four small RNAs: U14, E3, U17, and U3. *RNA* *2*, 1094–1099.
- Esnault, C., Heidmann, O., Delebecque, F., Dewannieux, M., Ribet, D., Hance, A.J., Heidmann, T., and Schwartz, O. (2005). APOBEC3G cytidine deaminase inhibits retrotransposition of endogenous retroviruses. *Nature* *433*, 430–433.
- Fadloun, A., Le Gras, S., Jost, B., Ziegler-Birling, C., Takahashi, H., Gorab, E., Carninci, P., and Torres-Padilla, M.-E. (2013). Chromatin signatures and retrotransposon profiling in mouse embryos reveal regulation of LINE-1 by RNA. *Nat. Struct. Mol. Biol.* *20*, 332–338.
- Faulkner, G.J., Kimura, Y., Daub, C.O., Wani, S., Plessy, C., Irvine, K.M., Schroder, K., Cloonan, N., Steptoe, A.L., Lassmann, T., et al. (2009). The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat. Genet.* *41*, 563–571.
- Finn, R.D., Clements, J., and Eddy, S.R. (2011). HMMER web server: interactive sequence similarity searching. *Nucleic Acids Res.* *39*, W29–W37.
- Foerster, J., Nolte, I., Junge, J., Bruinenberg, M., Schweiger, S., Spaar, K., van der Steege, G., Ehlert, C., Mulder, M., Kalscheuer, V., et al. (2005). Haplotype sharing analysis identifies a retroviral dUTPase as candidate susceptibility gene for psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* *124*, 99–102.
- Ganguly, D., Chamilos, G., Lande, R., Gregorio, J., Meller, S., Facchinetti, V., Homey, B., Barrat, F.J., Zal, T., and Gilliet, M. (2009). Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J. Exp. Med.* *206*, 1983–1994.
- Gimenez, J., Montgiraud, C., Pichon, J.-P., Bonnaud, B., Arsac, M., Ruel, K., Bouton, O., and Mallet, F. (2010). Custom human endogenous retroviruses dedicated microarray identifies self-induced HERV-W family elements reactivated in testicular cancer upon methylation control. *Nucleic Acids Res.* *38*, 2229–2246.
- Greger, J.G., Katz, R.A., Ishov, A.M., Maul, G.G., and Skalka, A.M. (2005). The Cellular Protein Daxx Interacts with Avian Sarcoma Virus Integrase and Viral DNA To Repress Viral Transcription. *J. Virol.* *79*, 4610–4618.
- Griffiths, C.E., and Barker, J.N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet* *370*, 263–271.

- Guilhou, J.J., Meynadier, J., and Clot, J. (1978). New concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* *98*, 585–592.
- Gupta, R., Michaud, H.-A., Zeng, X., Debbaneh, M., Arron, S.T., Jones, R.B., Ormsby, C.E., Nixon, D.F., and Liao, W. (2014). Diminished humoral responses against and reduced gene expression levels of human endogenous retrovirus-K (HERV-K) in psoriasis. *J. Transl. Med.* *12*, 256.
- Hancks, D.C., and Kazazian, H.H. (2012). Active human retrotransposons: variation and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* *22*, 191–203.
- Harris, J.M., Haynes, R.H., and McIntosh, E.M. (1997). A consensus sequence for a functional human endogenous retrovirus K (HERV-K) dUTPase. *Biochem. Cell Biol. Biochim. Biol. Cell.* *75*, 143–151.
- Hera, B. de la, Varadé, J., García-Montojo, M., Lamas, J.R., Encarnación, A. de la, Arroyo, R., Fernández-Gutiérrez, B., Álvarez-Lafuente, R., and Urcelay, E. (2013). Role of the Human Endogenous Retrovirus HERV-K18 in Autoimmune Disease Susceptibility: Study in the Spanish Population and Meta-Analysis. *PLOS ONE* *8*, e62090.
- Hiscott, J. (2007). Triggering the innate antiviral response through IRF-3 activation. *J. Biol. Chem.* *282*, 15325–15329.
- Hurst, T.P., and Magiorkinis, G. (2015). Activation of the innate immune response by endogenous retroviruses. *J. Gen. Virol.* *96*, 1207–1218.
- Johnston, J.B., Silva, C., Holden, J., Warren, K.G., Clark, A.W., and Power, C. (2001). Monocyte activation and differentiation augment human endogenous retrovirus expression: implications for inflammatory brain diseases. *Ann. Neurol.* *50*, 434–442.
- Keermann, M., Köks, S., Reimann, E., Prans, E., Abram, K., and Kingo, K. (2015). Transcriptional landscape of psoriasis identifies the involvement of IL36 and IL36RN. *BMC Genomics* *16*, 322.
- Kleckner, N. (1990). Regulation of Transposition in Bacteria. *Annu. Rev. Cell Biol.* *6*, 297–327.
- Kolde (2015). pheatmap: Pretty Heatmaps. R package version 1.0.8.
- Koning, A.P.J. de, Gu, W., Castoe, T.A., Batzer, M.A., and Pollock, D.D. (2011). Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLOS Genet.* *7*, e1002384.
- Lahouassa, H., Daddacha, W., Hofmann, H., Ayinde, D., Logue, E.C., Dragin, L., Bloch, N., Maudet, C., Bertrand, M., Gramberg, T., et al. (2012). SAMHD1 restricts HIV-1 by reducing the intracellular pool of deoxynucleotide triphosphates. *Nat. Immunol.* *13*, 223–228.
- Lamprecht, B., Walter, K., Kreher, S., Kumar, R., Hummel, M., Lenze, D., Köchert, K., Bouhlel, M.A., Richter, J., Soler, E., et al. (2010). Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat. Med.* *16*, 571–579, 1p following 579.

- Lande, R., Gregorio, J., Facchinetti, V., Chatterjee, B., Wang, Y.-H., Homey, B., Cao, W., Wang, Y.-H., Su, B., Nestle, F.O., et al. (2007). Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449, 564–569.
- Lande, R., Chamilos, G., Ganguly, D., Demaria, O., Frasca, L., Durr, S., Conrad, C., Schröder, J., and Gilliet, M. (2015). Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur. J. Immunol.* 45, 203–213.
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921.
- Langmead, B., Trapnell, C., Pop, M., and Salzberg, S.L. (2009). Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome. *Genome Biol.* 10, R25.
- Laska, M.J., Nissen, K.K., and Nexø, B.A. (2013). (Some) cellular mechanisms influencing the transcription of human endogenous retrovirus, HERV-Fc1. *PloS One* 8, e53895.
- Lee, H.-E., Ayarpadikannan, S., and Kim, H.-S. (2015). Role of transposable elements in genomic rearrangement, evolution, gene regulation and epigenetics in primates. *Genes Genet. Syst.* 90, 245–257.
- Levin, H.L., and Moran, J.V. (2011). Dynamic interactions between transposable elements and their hosts. *Nat. Rev. Genet.* 12, 615–627.
- Li, H., Handsaker, B., Wysoker, A., Fennell, T., Ruan, J., Homer, N., Marth, G., Abecasis, G., Durbin, R., and 1000 Genome Project Data Processing Subgroup (2009). The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 25, 2078–2079.
- Ling, J., Pi, W., Bollag, R., Zeng, S., Keskinetepe, M., Saliman, H., Krantz, S., Whitney, B., and Tuan, D. (2002). The solitary long terminal repeats of ERV-9 endogenous retrovirus are conserved during primate evolution and possess enhancer activities in embryonic and hematopoietic cells. *J. Virol.* 76, 2410–2423.
- Louden, B.A., Pearce, D.J., Lang, W., and Feldman, S.R. (2004). A Simplified Psoriasis Area Severity Index (SPASI) for rating psoriasis severity in clinic patients. *Dermatol. Online J.* 10, 7.
- Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M., and Krueger, J.G. (2014). Immunology of Psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 32, 227–255.
- Mager, D.L., and Stoye, J.P. (2015). Mammalian Endogenous Retroviruses. *Microbiol. Spectr.* 3.
- Maksakova, I.A., Mager, D.L., and Reiss, D. (2008). Keeping active endogenous retroviral-like elements in check: the epigenetic perspective. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 65, 3329–3347.
- Mameli, G., Astone, V., Khalili, K., Serra, C., Sawaya, B.E., and Dolei, A. (2007). Regulation of the syncytin-1 promoter in human astrocytes by multiple sclerosis-related cytokines. *Virology* 362, 120–130.

- Marchi, E., Kanapin, A., Magiorkinis, G., and Belshaw, R. (2014). Unfixed Endogenous Retroviral Insertions in the Human Population. *J. Virol.* *88*, 9529–9537.
- Molès, J.-P., Tesniere, A., and Guilhou, J.-J. (2005). A new endogenous retroviral sequence is expressed in skin of patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* *153*, 83–89.
- Molès, J.-P., Tesniere, A., and Guilhou, J.-J. (2007). Reverse transcriptase activity in human normal and psoriatic skin samples. *Br. J. Dermatol.* *157*, 482–486.
- Molès, J.-P., Griez, A., Guilhou, J.-J., Girard, C., Nagot, N., Perre, P.V. de, and Dujols, P. (2017). Cytosolic RNA:DNA Duplexes Generated by Endogenous Reverse Transcriptase Activity as Autonomous Inducers of Skin Inflammation in Psoriasis. *PLOS ONE* *12*, e0169879.
- Mutskov, V., and Felsenfeld, G. (2004). Silencing of transgene transcription precedes methylation of promoter DNA and histone H3 lysine 9. *EMBO J.* *23*, 138–149.
- Nogueira, M.A. de S., Gavioli, C.F.B., Pereira, N.Z., de Carvalho, G.C., Domingues, R., Aoki, V., and Sato, M.N. (2015). Human endogenous retrovirus expression is inversely related with the up-regulation of interferon-inducible genes in the skin of patients with lichen planus. *Arch. Dermatol. Res.* *307*, 259–264.
- O’Neill, L.A.J., Golenbock, D., and Bowie, A.G. (2013). The history of Toll-like receptors — redefining innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* *13*, 453–460.
- Ortega, C., Fernández-A, S., Carrillo, J.M., Romero, P., Molina, I.J., Moreno, J.C., and Santamaría, M. (2009). IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J. Leukoc. Biol.* *86*, 435–443.
- de Parseval, N., Lazar, V., Casella, J.-F., Benit, L., and Heidmann, T. (2003). Survey of human genes of retroviral origin: identification and transcriptome of the genes with coding capacity for complete envelope proteins. *J. Virol.* *77*, 10414–10422.
- Peek, G.W., and Tollefsbol, T.O. (2011). The transposon-driven evolutionary origin and basis of histone deacetylase functions and limitations in disease prevention. *Clin. Epigenetics* *2*, 97–112.
- Piriyapongsa, J., Polavarapu, N., Borodovsky, M., and McDonald, J. (2007). Exonization of the LTR transposable elements in human genome. *BMC Genomics* *8*, 291.
- Raposo, R.A., Gupta, R., Abdel-Mohsen, M., Dimon, M., Debbaneh, M., Jiang, W., York, V.A., Leadabrand, K.S., Brown, G., Malakouti, M., et al. (2015). Antiviral gene expression in psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* *29*, 1951–1957.
- Reik, W. (2007). Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* *447*, 425–432.
- Roberson, E.D.O., Liu, Y., Ryan, C., Joyce, C.E., Duan, S., Cao, L., Martin, A., Liao, W., Menter, A., and Bowcock, A.M. (2012). A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin. *J. Invest. Dermatol.* *132*, 583–592.

- Robinson, M.D., McCarthy, D.J., and Smyth, G.K. (2010). edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. *Bioinformatics* 26, 139–140.
- Rolland, A., Jouvin-Marche, E., Viret, C., Faure, M., Perron, H., and Marche, P.N. (2006). The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 176, 7636–7644.
- Romieu-Mourez, R., François, M., Boivin, M.-N., Bouchentouf, M., Spaner, D.E., and Galipeau, J. (2009). Cytokine Modulation of TLR Expression and Activation in Mesenchymal Stromal Cells Leads to a Proinflammatory Phenotype. *J. Immunol.* 182, 7963–7973.
- Shammas, M.A. (2011). Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 14, 28–34.
- Sicat, J., Sutkowski, N., and Huber, B.T. (2005). Expression of human endogenous retrovirus HERV-K18 superantigen is elevated in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 32, 1821–1831.
- Sievers, F., Wilm, A., Dineen, D., Gibson, T.J., Karplus, K., Li, W., Lopez, R., McWilliam, H., Remmert, M., Söding, J., et al. (2011). Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. *Mol. Syst. Biol.* 7, 539.
- Smit, A.F.A. (1993). Identification of a new, abundant superfamily of mammalian LTR-transposons. *Nucleic Acids Res.* 21, 1863–1872.
- Sokol, M., Jessen, K.M., and Pedersen, F.S. (2016). Utility of next-generation RNA-sequencing in identifying chimeric transcription involving human endogenous retroviruses. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 124, 127–139.
- Stauffer, Y., Marguerat, S., Meylan, F., Ucla, C., Sutkowski, N., Huber, B., Pelet, T., and Conrad, B. (2001). Interferon-alpha-induced endogenous superantigen. a model linking environment and autoimmunity. *Immunity* 15, 591–601.
- Stocking, C., and Kozak, C.A. (2008). Murine endogenous retroviruses. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 65, 3383–3398.
- Strange, A., Capon, F., Spencer, C.C., Knight, J., Weale, M.E., Allen, M.H., Barton, A., Band, G., Bellenguez, C., Bergboer, J.G., et al. (2010). Genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat. Genet.* 42, 985–990.
- Sverdlov, E.D. (2000). Retroviruses and primate evolution. *BioEssays News Rev. Mol. Cell. Dev. Biol.* 22, 161–171.
- Takeda, K., and Akira, S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.* 17, 1–14.
- Tang, D., Kang, R., Coyne, C.B., Zeh, H.J., and Lotze, M.T. (2012). PAMPs and DAMPs: Signal 0s that Spur Autophagy and Immunity. *Immunol. Rev.* 249, 158–175.

- Theofilopoulos, A.N., Baccala, R., Beutler, B., and Kono, D.H. (2005). Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* *23*, 307–336.
- Trela, M., Nelson, P.N., and Rylance, P.B. (2016). The role of molecular mimicry and other factors in the association of Human Endogenous Retroviruses and autoimmunity. *APMIS* *124*, 88–104.
- Tyekucheva, S., Yolken, R.H., McCombie, W.R., Parla, J., Kramer, M., Wheelan, S.J., and Sabunciyan, S. (2011). Establishing the baseline level of repetitive element expression in the human cortex. *BMC Genomics* *12*, 495.
- Vu (2011). ggbiplot: A ggplot2 based biplot. R package version 0.55.
- Weiner, A.M. (2002). SINEs and LINEs: the art of biting the hand that feeds you. *Curr. Opin. Cell Biol.* *14*, 343–350.
- Wentzensen, N., Coy, J.F., Knaebel, H.-P., Linnebacher, M., Wilz, B., Gebert, J., and von Knebel Doeberitz, M. (2007). Expression of an endogenous retroviral sequence from the HERV-H group in gastrointestinal cancers. *Int. J. Cancer* *121*, 1417–1423.
- Wickham (2009). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis (Springer-Verlag New York).
- Wildschutte, J.H., Williams, Z.H., Montesion, M., Subramanian, R.P., Kidd, J.M., and Coffin, J.M. (2016). Discovery of unfixed endogenous retrovirus insertions in diverse human populations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *113*, E2326–E2334.
- Zhang, P., Su, Y., Chen, H., Zhao, M., and Lu, Q. (2010). Abnormal DNA methylation in skin lesions and PBMCs of patients with psoriasis vulgaris. *J. Dermatol. Sci.* *60*, 40–42.
- Zhang, P., Su, Y., Zhao, M., Huang, W., and Lu, Q. (2011). Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris. *Eur. J. Dermatol. EJD* *21*, 552–557.
- Zhang, P., Zhao, M., Liang, G., Yin, G., Huang, D., Su, F., Zhai, H., Wang, L., Su, Y., and Lu, Q. (2013). Whole-genome DNA methylation in skin lesions from patients with psoriasis vulgaris. *J. Autoimmun.* *41*, 17–24.

Patsient	Vannus	Sugu	KMI	Suits	PASI	Ulatus	Kestvus	Vorm	Haigus perikonnas	Kulg
P652	20	M	21.3	Ei	32	31-70%	0.5	Varajane	Jah	Püsiv
P840	49	M	23.8	Jah	6	3-10%	12	Varajane	Jah	Vahelduv
P843	57	N	42.5	Ei	13	11-30%	9	Hiline	Ei	Vahelduv
P844	27	M	20.7	Ei	9	11-30%	3	Varajane	Ei	Vahelduv
P845	52	M	30.9	Jah	14	11-30%	34	Varajane	Ei	Vahelduv
P846	58	N	35.6	Jah	15	11-30%	30	Hiline	Jah	Püsiv
P847	19	M	24.7	Jah	13	11-30%	4	Varajane	Jah	Püsiv
P848	29	M	22.6	Jah	4	3-10%	0.5	Varajane	Jah	Vahelduv
P849	37	N	23.6	Ei	5	3-10%	7	Varajane	Jah	Vahelduv
P851	60	M	31.0	Ei	11	11-30%	40	Hiline	Ei	Püsiv
P853	28	N	21.0	Ei	23	31-70%	4	Varajane	Ei	Püsiv
P856	54	N	43.7	Ei	7	3-10%	1	Varajane	Jah	Püsiv

LISAD

Lisa 1: Patsientide kirjeldus

Lisa 2: splitBam.pl programm

```
#!/usr/bin/perl

use strict;
use warnings;

#####
#
#
# This script is a part of the LifeScope-to-RepEnrich workflow enabling the use of SOLiD
# reads and LifeScope mapping results as a part of RepEnrich pipeline for accurate read
# counting of HERV-s and repeated elements.
#
# See "run.sh" to see where it belongs in the context of LifeScope-to-RepEnrich workflow.
#
# Written by: Freddy Lättekivi
#
# Functioning part of the code last modified: 22.09.16
#
#
#####

## Get current minutes and seconds to calculate processing time of each step
## No process step should take over 59 minutes and 59 seconds
sub getCurrentMinSec {

    my ($sec,$min,$hour,$mday,$mon,$year,$yday,$isdst)=localtime(time);
    return ($sec, $min);
}

## Calculate time difference between inputted minute-second pairs.
sub calcTimeDiff {

    my ($secB, $minB, $secE, $minE) = @_;
    my ($secR, $minR);

    if ($minE < $minB) {
        $minR = 60 - $minB + $minE;
    } else {
        $minR = $minE - $minB;
    }

    if ($secE < $secB) {
        $secR = 60 - $secB + $secE;
    } else {
        $secR = $secE - $secB;
    }
    return ($secR, $minR);
}

my $samtools = $ARGV[0];          # samtools binary (full dir if not present in $PATH)
my $inBamFile = $ARGV[1];        # input: BAM file (result of lifescope mapping)
my $workDir = $ARGV[2];          # work dir for temp and output files
my $outSamFile = $ARGV[3];       # output: uniquely mapping SAM file (MAPQV filtered >= 10)
my $fastqFile = $ARGV[4];        # output: multimapping reads in FASTQ format

## Get current working dir
use Cwd 'abs_path';
my $exePath = abs_path($0);

## cd into requested working dir
chdir $workDir;

## Save the header of the input BAM file into a temp file called "temp_header.sam"
print ("Writing temporary header file...\n");
my ($secB, $minB) = getCurrentMinSec;
system ("$samtools view -H $inBamFile > temp_header.sam");
my ($secE, $minE) = getCurrentMinSec;
my ($secR, $minR) = calcTimeDiff($secB, $minB, $secE, $minE);
print ("Temporary header file completed in $minR"."min and $secR"."sec!\n");
```

```

## Convert the input BAM file into temporary SAM file
print ("Writing temporary input sam file...\n");
($secB, $minB) = get_current_minsec;
system ("$samtools view $inBamFile > temp_in.sam");
($secE, $minE) = get_current_minsec;
($secR, $minR) = calc_time_diff($secB, $minB, $secE, $minE);
print ("Temporary input sam file completed in $minR"."min and $secR"."sec!\n");

## Find multimapping reads in the input BAM file
print ("Scanning temporary input sam file for multimapping reads...\n");
($secB, $minB) = get_current_minsec;

open (my $inSam, "temp_in.sam") or die $!;
my %reads;          # hash of all read ID-s
my %multiReads;    # hash of multimapping read ID-s

## Populate multimapping reads hash
while (my $line = <$inSam>) {
    chomp ($line);

    my @cols = split (/t/, $line);
    my $read = $cols[0];

    if (exists ($reads{$read})) {
        $multiReads{$read} = 1;
    } else {
        $reads{$read} = 1;
    }
}
close ($inSam);

($secE, $minE) = get_current_minsec;
($secR, $minR) = calc_time_diff($secB, $minB, $secE, $minE);
my $hashSize = keys %multiReads;
print ("Temporary input sam file scan completed in $minR"."min and $secR"."sec! Found $hashSize multimapping reads\n");

# The base QV values in input BAM are in phred +33 scale; illumina 1.8+ standard is also phred +33; bowtie output is phred +33 as well
# -> So no need to convert base QV values in any step

## Parsing the temporary SAM file based on the hash containing ID-s of multimapping reads
open ($inSam, "temp_in.sam");          # temp SAM file
open (my $fastq, ">$fastqFile") or die $!;    # output: multimapping reads in FASTQ format
open (my $outSam, ">temp_out.sam") or die $!;    # temp output: uniquely mapping reads with MAPQV >= 10
open (my $fastqSam, ">multi.sam") or die $!;    # temp output: multimapping reads in BAM/SAM format (necessary for correctReadClassification.pl script)

print ("Splitting temporary input sam file...\n");
($secB, $minB) = get_current_minsec;
my $counter = 0;

while (my $line = <$inSam>) {
    chomp ($line);

    my @cols = split (/t/, $line);
    my $read = $cols[0];
    my $tag = $cols[1];
    my $mapqv = $cols[4];

    if (exists ($multiReads{$read}) && $tag < 256) { # primary alignment of multimapping read; tag == 256 -> not primary alignment
        my $newRead = "@.$read.\n\n$cols[9]\n\n$cols[10]";
        print ($fastq $newRead."\n");
        print ($fastqSam $line."\n");
    }
    if (!exists ($multiReads{$read}) && $mapqv >= 10) { # uniquely mapping read with MAPQV >= 10

```

```

        print ($outSam $line."\n");
    }
}

close($inSam);
close($outSam);
close($fastq);
close($fastqSam);
# system ("rm temp_in.sam"); # if necessary to limit disk space usage

($secE, $minE) = getCurrentMinSec;
($secR, $minR) = calcTimeDiff($secB, $minB, $secE, $minE);
print ("Splitting input sam file completed in $minR"."min and $secR"."sec!\n");

## Generate output SAM/BAM file
print ("Generating output sam file...\n");
($secB, $minB) = getCurrentMinSec;

system ("cat temp_header.sam temp_out.sam > $outSamFile"); # attaching header to the output
SAM/BAM file

# system ("rm temp_out.sam"); # if necessary to limit disk space usage

($secE, $minE) = getCurrentMinSec;
($secR, $minR) = calcTimeDiff($secB, $minB, $secE, $minE);
print ("Output bam file completed in $minR"."min and $secR"."sec!\n");

## Remove temporary files
system ("rm temp_header.sam temp_in.sam temp_out.sam");
print("All temporary files deleted.\n");

## Return to pre-execution working dir
chdir $exePath;

```

Lisa 3: Kõik FDR \leq 0.01 piirväärtuse juures paariviisilises võrdluses erinevalt ekspresseerunud elemendid.

Klass	Perekond	Element	log ₂ FC	p-väärtus	FDR
DNA	DNA	Eulor1	-0.74	2.15E-07	2.57E-06
DNA	DNA	MER126	-0.22	6.69E-05	3.99E-04
DNA	DNA	MER135	-0.32	1.56E-07	1.99E-06
DNA	hAT-Blackjack	MER63B	-0.17	3.20E-06	2.82E-05
DNA	hAT-Blackjack	MER63D	-0.15	1.82E-04	9.45E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie11	-0.26	1.29E-03	5.05E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie12	-0.58	2.46E-05	1.67E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie13a	-0.14	4.25E-04	1.93E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie14a	-0.17	1.40E-04	7.54E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie17	-0.26	4.00E-10	8.30E-09
DNA	hAT-Charlie	Charlie17a	-0.12	3.29E-04	1.54E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie20a	-0.16	1.50E-05	1.10E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie5	-0.12	5.87E-04	2.56E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie7a	-0.21	7.74E-11	1.91E-09
DNA	hAT-Charlie	Charlie8	-0.12	2.65E-04	1.29E-03
DNA	hAT-Charlie	MER106A	-0.18	2.71E-05	1.81E-04
DNA	hAT-Charlie	MER5C	-0.14	1.48E-05	1.10E-04
DNA	hAT-Tip100	MamRep488	-0.21	1.13E-03	4.51E-03
DNA	hAT-Tip100	MER45C	-0.25	5.82E-10	1.14E-08
DNA	hAT-Tip100	MER45R	-0.21	1.99E-05	1.38E-04
DNA	hAT-Tip100	MER91C	-0.15	8.06E-05	4.62E-04
DNA	hAT-Tip100	MER97d	-0.33	1.83E-06	1.65E-05
DNA	hAT?	MER99	-0.22	1.43E-04	7.62E-04
DNA	MULE-MuDR	Ricksha_a	-0.43	2.84E-04	1.37E-03
DNA	MULE-MuDR	Ricksha_c	-0.13	1.47E-04	7.79E-04
DNA	PiggyBac	Looper	-0.11	2.76E-03	1.00E-02
DNA	TcMar-Mariner	HSMAR2	-0.12	1.41E-04	7.54E-04
DNA	TcMar-Mariner	MADE2	-0.11	1.85E-03	7.07E-03
DNA	TcMar-Tc2	Kanga11a	-0.13	1.19E-04	6.50E-04
DNA	TcMar-Tc2	Kanga1c	-0.29	9.87E-09	1.62E-07
DNA	TcMar-Tc2	Kanga1d	-0.15	2.98E-04	1.42E-03
DNA	TcMar-Tigger	MamRep137	-0.17	1.17E-06	1.14E-05
DNA	TcMar-Tigger	MER127	-0.43	3.10E-12	1.14E-10
DNA	TcMar-Tigger	MER44D	-0.17	7.45E-06	5.99E-05
DNA	TcMar-Tigger	MER47B	-0.22	1.09E-09	2.06E-08
DNA	TcMar-Tigger	MER6	-0.11	7.91E-04	3.32E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger12	0.17	3.31E-04	1.55E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger16a	-0.1	1.76E-03	6.79E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger17b	-0.34	2.08E-04	1.05E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger1a_Mars	-0.61	8.98E-07	9.13E-06
DNA	TcMar-Tigger	Tigger3	-0.15	5.32E-05	3.32E-04
LINE	CR1	Plat_L3	-0.13	1.24E-04	6.73E-04
LINE	CR1	X5B_LINE	0.42	1.23E-03	4.90E-03
LINE	CR1	X6A_LINE	-0.34	2.42E-04	1.20E-03
LINE	L1	HAL1ME	-0.1	1.89E-03	7.18E-03
LINE	L1	L1HS	-0.12	4.75E-04	2.12E-03
LINE	L1	L1M2a1	-0.45	1.56E-15	8.51E-14

LINE	L1	L1M3e	-0.11	2.00E-03	7.55E-03
LINE	L1	L1M7	-0.13	2.89E-04	1.39E-03
LINE	L1	L1M8	-0.14	8.83E-05	4.98E-04
LINE	L1	L1MEj	-0.13	5.00E-04	2.23E-03
LINE	L1	L1P1	-0.14	6.58E-05	3.95E-04
LINE	L1	L1P2	-0.11	1.01E-03	4.10E-03
LINE	L1	L1P4b	-0.28	6.24E-04	2.68E-03
LINE	L1	L1PA12	-0.26	4.66E-11	1.21E-09
LINE	L1	L1PA3	-0.14	3.19E-04	1.51E-03
LINE	L1	L1PA4	-0.14	1.95E-04	1.00E-03
LTR	ERV1	HERV-Fc1_LTR1	-0.9	1.27E-06	1.21E-05
LTR	ERV1	HERV-Fc1-int	-1.05	9.22E-30	1.91E-27
LTR	ERV1	HERV15-int	-0.36	4.56E-06	3.84E-05
LTR	ERV1	HERV35I-int	0.1	2.61E-03	9.51E-03
LTR	ERV1	HERV9-int	0.16	7.87E-04	3.32E-03
LTR	ERV1	HERVE-int	-0.36	2.14E-22	2.77E-20
LTR	ERV1	HERVFN19-int	0.33	1.61E-06	1.48E-05
LTR	ERV1	HERVFN21-int	-0.2	2.40E-03	8.95E-03
LTR	ERV1	HERVH-int	-0.21	1.83E-06	1.65E-05
LTR	ERV1	HERVI-int	-0.5	1.19E-11	3.43E-10
LTR	ERV1	HERVP71A-int	-0.27	2.45E-08	3.69E-07
LTR	ERV1	HERVS71-int	-0.49	1.10E-19	1.14E-17
LTR	ERV1	HUERS-P3b-int	-0.18	1.06E-06	1.05E-05
LTR	ERV1	LTR06	-0.47	9.61E-07	9.58E-06
LTR	ERV1	LTR1	-0.28	4.37E-06	3.72E-05
LTR	ERV1	LTR10A	-0.14	6.31E-05	3.81E-04
LTR	ERV1	LTR10B2	-0.85	8.57E-14	4.04E-12
LTR	ERV1	LTR12_	-0.22	1.37E-06	1.28E-05
LTR	ERV1	LTR12E	-0.19	9.13E-04	3.79E-03
LTR	ERV1	LTR12F	-0.14	3.42E-04	1.59E-03
LTR	ERV1	LTR19A	-0.21	1.01E-04	5.63E-04
LTR	ERV1	LTR19C	-0.17	1.27E-03	5.01E-03
LTR	ERV1	LTR1B0	-0.32	2.08E-03	7.81E-03
LTR	ERV1	LTR1C	-0.29	1.79E-03	6.89E-03
LTR	ERV1	LTR1D	-0.18	2.45E-03	9.02E-03
LTR	ERV1	LTR1D1	-0.19	2.31E-04	1.16E-03
LTR	ERV1	LTR1E	-0.28	7.12E-08	9.84E-07
LTR	ERV1	LTR24	-0.34	8.75E-06	6.82E-05
LTR	ERV1	LTR24C	-0.22	1.51E-04	7.92E-04
LTR	ERV1	LTR26C	0.2	9.53E-06	7.37E-05
LTR	ERV1	LTR26E	-0.39	2.16E-07	2.57E-06
LTR	ERV1	LTR28	-0.23	2.00E-04	1.02E-03
LTR	ERV1	LTR28C	-0.2	7.23E-08	9.86E-07
LTR	ERV1	LTR30	-0.26	1.62E-03	6.27E-03
LTR	ERV1	LTR35A	-0.32	3.94E-06	3.41E-05
LTR	ERV1	LTR38A1	-0.38	7.18E-05	4.18E-04
LTR	ERV1	LTR38B	-0.25	1.03E-03	4.19E-03
LTR	ERV1	LTR45	-0.23	1.01E-03	4.12E-03
LTR	ERV1	LTR46	-0.38	1.05E-11	3.12E-10
LTR	ERV1	LTR46-int	-0.51	5.72E-16	3.70E-14

LTR	ERV1	LTR48B	-0.21	5.09E-07	5.62E-06
LTR	ERV1	LTR56	-0.19	2.08E-08	3.18E-07
LTR	ERV1	LTR6B	-0.42	7.18E-12	2.33E-10
LTR	ERV1	LTR7	-0.18	3.39E-06	2.95E-05
LTR	ERV1	LTR70	-0.38	5.17E-18	4.47E-16
LTR	ERV1	LTR71B	-0.61	1.13E-27	1.95E-25
LTR	ERV1	LTR76	-0.25	1.12E-07	1.45E-06
LTR	ERV1	LTR77	-0.75	6.07E-16	3.70E-14
LTR	ERV1	LTR78	-0.11	1.50E-03	5.86E-03
LTR	ERV1	LTR78B	-0.19	4.00E-09	6.65E-08
LTR	ERV1	LTR7B	-0.24	1.03E-08	1.67E-07
LTR	ERV1	LTR7C	-0.18	4.27E-05	2.75E-04
LTR	ERV1	LTR7Y	-0.26	1.71E-08	2.73E-07
LTR	ERV1	LTR8A	-0.19	2.61E-07	2.97E-06
LTR	ERV1	LTR9	-0.12	4.61E-04	2.07E-03
LTR	ERV1	LTR9A1	-0.36	1.19E-13	5.36E-12
LTR	ERV1	LTR9D	-0.19	1.69E-07	2.08E-06
LTR	ERV1	MER110	-0.25	6.78E-07	7.17E-06
LTR	ERV1	MER110-int	-0.19	5.40E-04	2.38E-03
LTR	ERV1	MER31-int	-0.16	7.90E-06	6.30E-05
LTR	ERV1	MER31A	-0.13	1.09E-04	6.02E-04
LTR	ERV1	MER34B-int	0.41	7.01E-16	4.04E-14
LTR	ERV1	MER39B	-0.25	1.72E-13	7.44E-12
LTR	ERV1	MER41D	-0.15	3.95E-04	1.80E-03
LTR	ERV1	MER49	-0.13	5.61E-05	3.44E-04
LTR	ERV1	MER4E	-0.17	1.03E-05	7.94E-05
LTR	ERV1	MER4E1	-0.12	2.44E-03	9.02E-03
LTR	ERV1	MER50B	-0.13	5.68E-04	2.50E-03
LTR	ERV1	MER51C	0.75	4.19E-17	3.20E-15
LTR	ERV1	MER52A	-0.2	4.48E-08	6.45E-07
LTR	ERV1	MER57B2	-0.12	9.48E-04	3.92E-03
LTR	ERV1	MER57E2	-0.57	5.27E-07	5.75E-06
LTR	ERV1	MER57E3	-0.24	1.36E-06	1.28E-05
LTR	ERV1	MER61A	-0.2	1.24E-05	9.39E-05
LTR	ERV1	MER61C	-0.27	7.30E-05	4.23E-04
LTR	ERV1	MER61D	-0.2	2.37E-04	1.18E-03
LTR	ERV1	MER61E	-0.38	5.48E-08	7.78E-07
LTR	ERV1	MER65B	0.73	1.11E-23	1.64E-21
LTR	ERV1	MER65C	0.23	4.31E-06	3.69E-05
LTR	ERV1	MER65D	0.31	2.28E-09	4.01E-08
LTR	ERV1	MER66C	-0.17	5.11E-04	2.26E-03
LTR	ERV1	MER67B	-0.18	1.99E-05	1.38E-04
LTR	ERV1	MER67D	-0.35	2.33E-13	9.31E-12
LTR	ERV1	MER72	-0.18	1.94E-05	1.37E-04
LTR	ERV1	MER83B	-0.3	2.04E-13	8.45E-12
LTR	ERV1	MER83B-int	-0.18	1.06E-03	4.27E-03
LTR	ERV1	MER84	0.33	2.72E-15	1.41E-13
LTR	ERV1	MER84-int	-0.43	8.50E-12	2.59E-10
LTR	ERV1	MER87	-0.31	7.57E-07	7.85E-06
LTR	ERV1	MER89-int	-0.2	5.79E-05	3.53E-04

LTR	ERV1	MER95	-0.41	6.85E-06	5.59E-05
LTR	ERV1	PABL_B-int	-0.31	3.31E-12	1.14E-10
LTR	ERV1	PRIMA4_LTR	-0.23	4.07E-04	1.85E-03
LTR	ERV1	PRIMA4-int	-0.26	1.11E-10	2.61E-09
LTR	ERV1	PRIMA41-int	-0.18	2.54E-05	1.71E-04
LTR	ERV1?	LTR103_Mam	-0.22	2.61E-04	1.28E-03
LTR	ERVK	HERVK-int	-0.56	6.64E-32	1.72E-29
LTR	ERVK	HERVK11-int	-0.8	3.83E-42	3.97E-39
LTR	ERVK	HERVK11D-int	0.5	1.08E-07	1.42E-06
LTR	ERVK	HERVK13-int	-0.34	1.40E-11	3.92E-10
LTR	ERVK	HERVK14C-int	0.48	6.99E-06	5.67E-05
LTR	ERVK	HERVK22-int	-0.14	6.90E-05	4.06E-04
LTR	ERVK	HERVK3-int	-0.32	4.98E-18	4.47E-16
LTR	ERVK	HERVK9-int	-0.21	1.95E-08	3.02E-07
LTR	ERVK	LTR14B	-0.25	5.72E-06	4.71E-05
LTR	ERVK	LTR22	-0.38	8.00E-04	3.35E-03
LTR	ERVK	LTR22B	-0.2	7.29E-04	3.10E-03
LTR	ERVK	LTR22B1	-0.27	6.16E-04	2.66E-03
LTR	ERVK	LTR22B2	-0.83	4.81E-10	9.60E-09
LTR	ERVK	LTR22C	-0.66	4.50E-05	2.88E-04
LTR	ERVK	LTR22C0	-0.33	2.01E-05	1.38E-04
LTR	ERVK	LTR22C2	-0.55	1.09E-09	2.06E-08
LTR	ERVK	LTR3	-0.19	9.97E-04	4.09E-03
LTR	ERVK	LTR3A	-0.23	6.67E-07	7.13E-06
LTR	ERVK	LTR5_Hs	-0.1	2.44E-03	9.02E-03
LTR	ERVK	LTR5A	-0.5	7.43E-36	2.57E-33
LTR	ERVK	LTR5B	-0.14	5.32E-05	3.32E-04
LTR	ERVK	MER11A	-0.12	1.08E-03	4.36E-03
LTR	ERVK	MER11C	-0.19	1.63E-07	2.06E-06
LTR	ERVK	MER11D	0.18	8.29E-05	4.73E-04
LTR	ERVL	ERV3-16A3_I-int	-0.18	3.85E-07	4.35E-06
LTR	ERVL	ERV3-16A3_LTR	-0.21	5.35E-05	3.32E-04
LTR	ERVL	ERVL-E-int	-0.14	2.37E-05	1.61E-04
LTR	ERVL	ERVL-int	-0.23	2.20E-10	5.00E-09
LTR	ERVL	ERVL47-int	-0.3	3.51E-04	1.63E-03
LTR	ERVL	HERVL32-int	-0.85	1.66E-40	8.63E-38
LTR	ERVL	HERVL40-int	-0.21	1.06E-10	2.57E-09
LTR	ERVL	LTR105_Mam	-0.29	2.38E-07	2.81E-06
LTR	ERVL	LTR16A	-0.17	5.67E-07	6.13E-06
LTR	ERVL	LTR16B	-0.26	2.00E-07	2.43E-06
LTR	ERVL	LTR16B1	-0.22	2.94E-08	4.29E-07
LTR	ERVL	LTR16C	-0.13	3.13E-04	1.48E-03
LTR	ERVL	LTR16D2	-0.37	2.14E-09	3.83E-08
LTR	ERVL	LTR16E1	-0.16	4.86E-06	4.06E-05
LTR	ERVL	LTR18A	-0.37	1.51E-11	4.11E-10
LTR	ERVL	LTR32	-0.13	6.50E-04	2.78E-03
LTR	ERVL	LTR33	-0.16	8.42E-07	8.65E-06
LTR	ERVL	LTR33A_	-0.19	2.57E-07	2.96E-06
LTR	ERVL	LTR33B	-0.15	5.45E-06	4.52E-05
LTR	ERVL	LTR40b	-0.16	1.66E-05	1.21E-04

LTR	ERVL	LTR41C	-0.19	2.48E-07	2.89E-06
LTR	ERVL	LTR47B2	-0.59	3.41E-10	7.36E-09
LTR	ERVL	LTR52	-0.16	1.79E-05	1.28E-04
LTR	ERVL	LTR53	-0.38	8.41E-13	3.23E-11
LTR	ERVL	LTR53B	-0.31	6.98E-05	4.09E-04
LTR	ERVL	LTR57	0.48	4.32E-17	3.20E-15
LTR	ERVL	LTR57-int	-0.22	4.80E-05	3.05E-04
LTR	ERVL	LTR66	-0.21	1.51E-04	7.92E-04
LTR	ERVL	LTR75B	-0.34	3.60E-05	2.36E-04
LTR	ERVL	LTR79	-0.13	2.83E-04	1.37E-03
LTR	ERVL	LTR80B	-0.31	4.21E-10	8.56E-09
LTR	ERVL	LTR83	-0.38	7.19E-17	4.97E-15
LTR	ERVL	LTR84b	-0.17	1.44E-06	1.33E-05
LTR	ERVL	LTR86A2	-0.24	1.65E-07	2.06E-06
LTR	ERVL	LTR91	-0.38	1.20E-05	9.16E-05
LTR	ERVL	MER54A	-0.16	1.39E-05	1.04E-04
LTR	ERVL	MER68	-0.12	2.08E-04	1.05E-03
LTR	ERVL	MER68-int	-0.17	3.01E-04	1.43E-03
LTR	ERVL	MER68B	-0.16	1.25E-06	1.20E-05
LTR	ERVL	MER70A	-0.17	2.37E-04	1.18E-03
LTR	ERVL	MER73	-0.15	2.53E-03	9.22E-03
LTR	ERVL	MER74A	-0.22	7.97E-08	1.06E-06
LTR	ERVL	MER74C	-0.49	3.06E-09	5.28E-08
LTR	ERVL	MER76-int	-0.44	3.67E-10	7.76E-09
LTR	ERVL	MER77B	-0.26	3.84E-12	1.28E-10
LTR	ERVL	MLT2A1	-0.19	4.98E-05	3.15E-04
LTR	ERVL	MLT2A2	-0.21	1.82E-08	2.86E-07
LTR	ERVL	MLT2B2	-0.13	3.87E-04	1.78E-03
LTR	ERVL	MLT2B3	-0.15	8.37E-05	4.74E-04
LTR	ERVL	MLT2B5	-0.18	2.39E-03	8.95E-03
LTR	ERVL	MLT2F	-0.17	9.07E-07	9.13E-06
LTR	ERVL-MaLR	MLT-int	0.18	7.10E-04	3.03E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1A-int	-0.28	7.13E-07	7.46E-06
LTR	ERVL-MaLR	MLT1A0-int	-0.28	1.99E-14	9.83E-13
LTR	ERVL-MaLR	MLT1A1	-0.15	3.01E-05	2.00E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1D-int	-0.15	5.98E-05	3.62E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1E2	-0.12	1.40E-03	5.47E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1F2-int	-0.19	1.15E-03	4.61E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1G	-0.13	1.68E-04	8.75E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1G-int	-0.25	1.92E-04	9.89E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1H	-0.1	8.98E-04	3.74E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1H1-int	-0.4	2.99E-11	7.95E-10
LTR	ERVL-MaLR	MLT1H2-int	-0.32	7.67E-08	1.03E-06
LTR	ERVL-MaLR	MLT1J2	-0.15	1.86E-06	1.67E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1J2-int	-0.19	1.10E-04	6.03E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1K	-0.11	2.80E-04	1.36E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1O	-0.1	1.89E-03	7.18E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTA	-0.11	1.91E-03	7.22E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTA1	-0.23	2.22E-10	5.00E-09
LTR	ERVL-MaLR	MSTA1-int	-0.68	7.52E-05	4.33E-04

LTR	ERVL-MaLR	MSTB	-0.12	5.74E-04	2.51E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTC	-0.11	1.25E-03	4.93E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTC-int	-0.25	1.95E-05	1.37E-04
LTR	ERVL-MaLR	THE1A-int	-0.15	3.64E-05	2.37E-04
LTR	ERVL-MaLR	THE1B	-0.16	2.09E-04	1.05E-03
LTR	ERVL-MaLR	THE1B-int	-0.17	1.22E-06	1.18E-05
LTR	ERVL-MaLR	THE1D	-0.12	9.55E-04	3.93E-03
LTR	ERVL-MaLR	THE1D-int	-0.12	5.96E-04	2.59E-03
LTR	ERVL?	LTR55	-0.17	1.54E-03	5.98E-03
LTR	ERVL?	LTR87	-0.19	4.22E-07	4.70E-06
LTR	Gypsy	LTR104_Mam	-0.21	6.63E-08	9.30E-07
LTR	Gypsy	LTR81A	-0.39	1.56E-20	1.80E-18
LTR	Gypsy	LTR81AB	-0.41	1.01E-04	5.63E-04
LTR	Gypsy	LTR81B	-0.26	7.63E-11	1.91E-09
LTR	Gypsy	LTR81C	-0.23	1.75E-05	1.26E-04
LTR	Gypsy	MamGypLTR1a	-0.36	3.24E-12	1.14E-10
LTR	Gypsy	MamGypLTR1b	-0.17	4.16E-05	2.70E-04
LTR	Gypsy	MamGypLTR1c	-0.16	6.83E-05	4.05E-04
LTR	Gypsy	MamGypLTR1d	-0.18	2.45E-03	9.02E-03
LTR	Gypsy	MamGypLTR2b	-0.28	1.88E-09	3.42E-08
LTR	Gypsy?	LTR85b	-0.17	8.63E-06	6.78E-05
LTR	Gypsy?	LTR88c	-0.25	5.38E-05	3.32E-04
LTR	LTR	LTR107_Mam	-0.39	2.53E-08	3.75E-07
RC	Helitron	Helitron3Na_Mam	-0.17	8.27E-06	6.54E-05
RNA	RNA	7SK	-0.42	1.04E-04	5.75E-04
Satellite	acro	ACRO1	-0.51	3.38E-05	2.23E-04
Satellite	centr	ALR_Alpha	-0.23	1.93E-05	1.37E-04
Satellite	centr	GSAT	0.49	3.73E-04	1.72E-03
Satellite	centr	SST1	-0.36	3.77E-09	6.42E-08
Satellite	Satellite	_CATTC_n	-0.76	2.28E-10	5.00E-09
Satellite	Satellite	_GAATG_n	-0.63	1.82E-09	3.38E-08
Satellite	Satellite	BSR_Beta	-0.35	1.69E-05	1.23E-04
Satellite	Satellite	CER	-0.22	4.35E-04	1.96E-03
Satellite	Satellite	MSR1	0.44	2.29E-06	2.03E-05
Satellite	Satellite	SATR1	-0.24	1.36E-05	1.02E-04
SINE	Alu	AluYk12	-0.21	1.36E-04	7.33E-04
snRNA	snRNA	U14	0.49	7.52E-04	3.18E-03
snRNA	snRNA	U17	1.07	8.41E-12	2.59E-10
snRNA	snRNA	U2	0.18	2.50E-03	9.15E-03

Lisa 4: Kõik $FDR \leq 0.01$ piirväärtuse juures paariviisilises võrdluses erinevalt ekspresseerunud korduselementide perekonnad.

Klass	Perekond	\log_2FC	p-väärtus	FDR
DNA	DNA	-0.20	5.38E-05	4.84E-04
DNA	hAT?	-0.17	1.67E-03	8.36E-03
DNA	MULE-MuDR	-0.13	2.92E-04	1.69E-03
LTR	ERVK	-0.17	5.01E-08	1.13E-06
LTR	Gypsy	-0.12	3.01E-04	1.69E-03
RNA	RNA	-0.42	9.80E-05	7.35E-04
Satellite	acro	-0.49	6.56E-07	9.84E-06
Satellite	centr	-0.24	4.00E-06	4.50E-05
Satellite	Satellite	-0.36	4.27E-10	1.92E-08

Lisa 5: Kõik FDR \leq 0.01 piirväärtuse juures LP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud elemendid.

Klass	Perekond	Element	log ₂ FC	p-väärtus	FDR
DNA	DNA	MER123	-0.86	4.60E-05	1.87E-04
DNA	DNA	MER136	0.44	2.14E-03	5.59E-03
DNA	DNA	MER135	-0.35	1.58E-05	7.73E-05
DNA	hAT	MamRep1894	-0.48	1.73E-19	1.50E-17
DNA	hAT-Blackjack	MER94B	-0.37	3.15E-07	2.75E-06
DNA	hAT-Blackjack	MER63C	-0.25	1.20E-05	6.09E-05
DNA	hAT-Blackjack	MER63D	-0.18	2.28E-04	7.85E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie1b_Mars	0.82	1.89E-03	5.04E-03
DNA	hAT-Charlie	MER103C	-0.75	5.56E-44	1.44E-41
DNA	hAT-Charlie	MER106B	-0.74	1.56E-10	3.00E-09
DNA	hAT-Charlie	Charlie10b	-0.36	1.46E-06	1.04E-05
DNA	hAT-Charlie	MER113A	0.34	3.90E-06	2.36E-05
DNA	hAT-Charlie	Charlie1b	-0.3	3.29E-06	2.09E-05
DNA	hAT-Charlie	Charlie25	-0.29	2.59E-06	1.69E-05
DNA	hAT-Charlie	Chap1_Mam	-0.26	1.74E-05	8.25E-05
DNA	hAT-Charlie	Charlie10a	-0.25	2.04E-05	9.32E-05
DNA	hAT-Charlie	Charlie1a	-0.24	3.42E-08	4.03E-07
DNA	hAT-Charlie	Charlie17	-0.22	8.92E-05	3.36E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie1	-0.21	1.94E-04	6.82E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie7a	-0.21	1.70E-04	6.00E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie24	-0.19	6.91E-06	3.80E-05
DNA	hAT-Charlie	MER58D	-0.19	1.14E-03	3.24E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie20a	-0.17	1.86E-03	4.98E-03
DNA	hAT-Charlie	MER58C	-0.16	7.88E-04	2.34E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie2b	-0.15	2.99E-04	9.95E-04
DNA	hAT-Charlie	Cheshire	-0.15	4.12E-04	1.33E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie29a	-0.15	3.26E-03	8.06E-03
DNA	hAT-Charlie	MER20	0.15	1.91E-06	1.32E-05
DNA	hAT-Charlie	Charlie4a	-0.14	2.03E-03	5.36E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie8	-0.14	4.56E-04	1.45E-03
DNA	hAT-Charlie	MER20B	-0.13	1.83E-03	4.93E-03
DNA	hAT-Tip100	MER97b	-0.86	5.70E-12	1.74E-10
DNA	hAT-Tip100	Arthur1C	-0.44	1.42E-06	1.02E-05
DNA	hAT-Tip100	FordPrefect_a	-0.4	2.43E-04	8.32E-04
DNA	hAT-Tip100	FordPrefect	-0.36	3.42E-05	1.45E-04
DNA	hAT-Tip100	MamTip1	-0.35	5.01E-07	4.10E-06
DNA	hAT-Tip100	MER45R	-0.34	4.85E-08	5.54E-07
DNA	hAT-Tip100	MER45B	-0.3	7.47E-08	7.92E-07
DNA	hAT-Tip100	Arthur1B	-0.27	8.16E-06	4.37E-05
DNA	hAT-Tip100	Zaphod2	0.27	2.46E-05	1.09E-04
DNA	hAT-Tip100	ORSL-2a	-0.26	4.09E-04	1.32E-03
DNA	hAT-Tip100	MER45C	-0.26	4.53E-05	1.84E-04
DNA	hAT-Tip100	ORSL-2b	-0.26	3.34E-04	1.10E-03
DNA	hAT-Tip100	MER91A	0.25	6.08E-09	8.70E-08
DNA	hAT-Tip100	Arthur1	-0.25	2.77E-05	1.21E-04
DNA	hAT-Tip100	MamTip2	-0.23	3.40E-11	8.24E-10
DNA	hAT-Tip100	MamTip3	0.2	2.72E-05	1.19E-04

DNA	hAT-Tip100	MER97a	-0.19	4.01E-03	9.69E-03
DNA	hAT-Tip100	Zaphod	-0.18	3.38E-04	1.11E-03
DNA	MULE-MuDR	Ricksha_a	-0.5	2.50E-04	8.51E-04
DNA	PiggyBac	MER75A	-1.09	4.61E-09	6.94E-08
DNA	PiggyBac	Looper	-0.31	6.54E-06	3.62E-05
DNA	TcMar	MamRep1161	0.88	7.96E-04	2.36E-03
DNA	TcMar-Mariner	MADE1	-0.25	1.26E-04	4.61E-04
DNA	TcMar-Mariner	HSMAR2	-0.21	2.57E-06	1.69E-05
DNA	TcMar-Tc2	Kanga1a	-0.31	8.25E-11	1.71E-09
DNA	TcMar-Tc2	Kanga1c	-0.3	1.21E-04	4.47E-04
DNA	TcMar-Tc2	Kanga11a	-0.27	4.21E-07	3.56E-06
DNA	TcMar-Tc2	Kanga1d	-0.23	5.91E-05	2.31E-04
DNA	TcMar-Tc2	Kanga2_a	-0.22	1.01E-03	2.89E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger1a_Mars	-0.51	1.35E-04	4.90E-04
DNA	TcMar-Tigger	MERX	-0.43	6.11E-09	8.70E-08
DNA	TcMar-Tigger	Tigger5	-0.35	3.94E-06	2.37E-05
DNA	TcMar-Tigger	MER127	-0.34	2.63E-05	1.16E-04
DNA	TcMar-Tigger	MER2B	-0.34	3.82E-06	2.35E-05
DNA	TcMar-Tigger	Tigger6a	-0.33	4.30E-08	5.02E-07
DNA	TcMar-Tigger	Tigger2b_Pri	-0.3	6.37E-07	4.98E-06
DNA	TcMar-Tigger	Tigger3	-0.28	1.48E-08	1.94E-07
DNA	TcMar-Tigger	Tigger12	0.25	3.12E-04	1.03E-03
DNA	TcMar-Tigger	MER47A	-0.24	2.93E-08	3.54E-07
DNA	TcMar-Tigger	Tigger3b	-0.19	5.99E-06	3.37E-05
DNA	TcMar-Tigger	Tigger4a	-0.16	9.82E-04	2.83E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger17a	-0.16	9.55E-05	3.57E-04
DNA	TcMar-Tigger	Tigger10	-0.16	2.31E-03	5.93E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger17c	-0.15	4.11E-03	9.87E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger1	-0.14	6.84E-04	2.07E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger16a	-0.11	1.90E-03	5.05E-03
DNA	TcMar?	MER121	-0.46	3.62E-11	8.36E-10
LINE	CR1	X6A_LINE	-0.34	4.43E-04	1.42E-03
LINE	CR1	CR1_Mam	-0.27	1.04E-06	7.67E-06
LINE	CR1	X8_LINE	-0.24	2.29E-03	5.90E-03
LINE	CR1	L3b	-0.16	9.81E-07	7.28E-06
LINE	Dong-R4	Mam_R4	-0.58	6.25E-13	2.40E-11
LINE	L1	L1P3b	-0.68	1.12E-08	1.54E-07
LINE	L1	L1M3f	-0.56	1.48E-24	2.19E-22
LINE	L1	L1P	-0.56	2.78E-07	2.47E-06
LINE	L1	L1P4c	-0.53	3.82E-03	9.26E-03
LINE	L1	L1M3a	-0.53	2.52E-14	1.46E-12
LINE	L1	L1P4b	-0.53	1.15E-10	2.25E-09
LINE	L1	L1MD2	-0.5	2.24E-22	2.91E-20
LINE	L1	L1M2a1	-0.44	7.32E-10	1.25E-08
LINE	L1	L1PA17	-0.43	3.13E-13	1.41E-11
LINE	L1	L1MB2	-0.41	8.52E-07	6.46E-06
LINE	L1	L1M4c	-0.4	1.53E-04	5.45E-04
LINE	L1	L1MEg1	-0.39	1.50E-12	5.20E-11
LINE	L1	L1HS	-0.38	7.09E-06	3.88E-05
LINE	L1	L1MEf	0.38	7.53E-05	2.88E-04

LINE	L1	L1PA14	-0.38	9.00E-08	9.16E-07
LINE	L1	L1P1	-0.38	4.79E-05	1.94E-04
LINE	L1	L1PBb	-0.38	3.62E-05	1.51E-04
LINE	L1	L1P2	-0.36	5.86E-07	4.65E-06
LINE	L1	L1MB1	-0.36	1.35E-13	6.99E-12
LINE	L1	L1PA4	-0.35	1.56E-05	7.63E-05
LINE	L1	L1PA3	-0.34	6.08E-05	2.37E-04
LINE	L1	L1PA2	-0.32	2.30E-07	2.10E-06
LINE	L1	L1P4	-0.32	8.93E-07	6.67E-06
LINE	L1	L1MC	-0.31	1.00E-09	1.73E-08
LINE	L1	L1PA12	-0.3	1.62E-11	4.56E-10
LINE	L1	L1PA11	-0.28	5.40E-06	3.14E-05
LINE	L1	L1PA6	-0.28	4.95E-08	5.59E-07
LINE	L1	HAL1M8	-0.28	1.03E-05	5.33E-05
LINE	L1	L1MCb	-0.27	4.58E-07	3.82E-06
LINE	L1	L1M3b	-0.27	9.66E-05	3.60E-04
LINE	L1	L1PA5	-0.27	4.28E-04	1.37E-03
LINE	L1	L1MA5A	-0.27	1.52E-07	1.43E-06
LINE	L1	L1MEj	-0.26	2.40E-07	2.17E-06
LINE	L1	L1P4e	-0.26	6.31E-05	2.43E-04
LINE	L1	L1MA10	-0.26	1.89E-07	1.74E-06
LINE	L1	L1PA8A	-0.25	5.57E-06	3.18E-05
LINE	L1	L1MEg2	-0.25	8.10E-04	2.39E-03
LINE	L1	L1PA8	-0.25	8.99E-06	4.76E-05
LINE	L1	L1MA6	-0.25	3.80E-06	2.35E-05
LINE	L1	L1MA1	-0.25	1.71E-06	1.20E-05
LINE	L1	L1ME1	-0.24	1.28E-08	1.71E-07
LINE	L1	L1MEi	-0.24	9.64E-11	2.00E-09
LINE	L1	L1MA3	-0.24	3.80E-06	2.35E-05
LINE	L1	L1MDb	-0.24	2.94E-04	9.84E-04
LINE	L1	L1ME3B	-0.24	6.16E-11	1.31E-09
LINE	L1	L1M7	-0.23	2.18E-06	1.46E-05
LINE	L1	L1PA7	-0.23	1.02E-05	5.33E-05
LINE	L1	L1ME3C	-0.23	2.24E-06	1.48E-05
LINE	L1	L1P3	-0.22	3.28E-04	1.08E-03
LINE	L1	L1PB2	-0.22	6.14E-05	2.38E-04
LINE	L1	L1PBa1	-0.22	7.46E-07	5.78E-06
LINE	L1	L1MD	-0.21	1.75E-05	8.25E-05
LINE	L1	L1MD1	-0.21	3.13E-05	1.34E-04
LINE	L1	L1P4a	-0.21	2.36E-03	6.04E-03
LINE	L1	L1M4b	-0.21	9.08E-06	4.79E-05
LINE	L1	L1PBa	-0.21	1.46E-04	5.22E-04
LINE	L1	L1PB	-0.2	4.05E-04	1.32E-03
LINE	L1	L1M3e	-0.2	1.64E-05	7.92E-05
LINE	L1	L1PB1	-0.2	4.54E-06	2.70E-05
LINE	L1	L1PA10	-0.2	1.14E-05	5.80E-05
LINE	L1	L1M4a2	-0.2	6.23E-06	3.48E-05
LINE	L1	L1MEc	-0.2	6.33E-06	3.52E-05
LINE	L1	L1MC2	-0.2	4.23E-05	1.73E-04
LINE	L1	L1M3	-0.2	1.67E-05	7.97E-05

LINE	L1	L1MA5	-0.2	2.27E-04	7.85E-04
LINE	L1	L1MA9	-0.2	4.64E-06	2.74E-05
LINE	L1	L1MEd	-0.19	7.87E-06	4.24E-05
LINE	L1	L1PA15	-0.19	5.17E-05	2.07E-04
LINE	L1	L1MA4A	-0.19	5.02E-06	2.93E-05
LINE	L1	L1MEh	-0.19	3.75E-05	1.55E-04
LINE	L1	L1MCc	-0.19	1.97E-05	9.07E-05
LINE	L1	L1PA15-16	-0.18	2.43E-03	6.19E-03
LINE	L1	L1MEa	-0.18	2.96E-04	9.88E-04
LINE	L1	L1MB3	-0.18	3.62E-05	1.51E-04
LINE	L1	L1MB4	-0.18	5.33E-05	2.13E-04
LINE	L1	L1ME2	-0.17	1.98E-04	6.93E-04
LINE	L1	L1MD3	-0.17	5.27E-04	1.64E-03
LINE	L1	L1MA4	-0.16	3.75E-05	1.55E-04
LINE	L1	L1M1	-0.16	1.87E-05	8.73E-05
LINE	L1	HAL1b	-0.16	1.54E-03	4.20E-03
LINE	L1	L1MC1	-0.16	5.51E-05	2.18E-04
LINE	L1	L1MDa	-0.16	5.25E-04	1.64E-03
LINE	L1	L1ME3A	-0.16	4.54E-04	1.44E-03
LINE	L1	L1M6	-0.15	1.62E-04	5.73E-04
LINE	L1	L1MB5	-0.15	5.09E-04	1.60E-03
LINE	L1	HAL1ME	-0.14	3.61E-04	1.18E-03
LINE	L1	L1ME3E	-0.14	1.57E-03	4.26E-03
LINE	L1	L1ME2z	-0.14	2.29E-03	5.90E-03
LINE	L1	L1MA8	-0.14	3.31E-03	8.16E-03
LINE	L1	L1M8	-0.13	3.22E-03	8.01E-03
LINE	L1	L1MB8	-0.12	3.51E-03	8.61E-03
LINE	RTE-X	L4_C_Mam	-0.24	5.63E-08	6.30E-07
LINE	RTE-X	L4_A_Mam	-0.14	8.46E-04	2.48E-03
LTR	ERV1	HERV-Fc2-int	-1.6	3.58E-05	1.51E-04
LTR	ERV1	HERV-Fc1-int	-1.06	4.07E-12	1.28E-10
LTR	ERV1	MER51C	0.98	2.86E-20	2.70E-18
LTR	ERV1	HERV-Fc1_LTR1	-0.84	5.28E-04	1.64E-03
LTR	ERV1	LTR78	-0.78	2.99E-73	1.55E-70
LTR	ERV1	PrimLTR79	-0.74	1.65E-10	3.11E-09
LTR	ERV1	MER110	-0.74	9.64E-42	2.00E-39
LTR	ERV1	LTR4	-0.71	9.22E-04	2.67E-03
LTR	ERV1	LTR43-int	-0.66	7.49E-06	4.07E-05
LTR	ERV1	LTR12B	-0.63	1.08E-07	1.07E-06
LTR	ERV1	LTR70	-0.6	1.20E-12	4.31E-11
LTR	ERV1	MER57D	-0.6	1.05E-10	2.11E-09
LTR	ERV1	LTR77	-0.59	1.53E-05	7.59E-05
LTR	ERV1	MER57E2	-0.57	1.34E-04	4.86E-04
LTR	ERV1	HERV3-int	-0.54	2.12E-03	5.54E-03
LTR	ERV1	LTR38	-0.53	1.09E-07	1.07E-06
LTR	ERV1	MER52C	-0.53	2.76E-09	4.35E-08
LTR	ERV1	LTR46-int	-0.53	6.27E-07	4.94E-06
LTR	ERV1	LTR38C	-0.52	1.93E-13	9.09E-12
LTR	ERV1	MER57E1	-0.5	2.05E-06	1.39E-05
LTR	ERV1	MER92C	-0.5	3.89E-06	2.36E-05

LTR	ERV1	LTR12E	-0.48	4.27E-09	6.52E-08
LTR	ERV1	MER84-int	-0.48	8.04E-07	6.19E-06
LTR	ERV1	MER95	-0.48	2.23E-06	1.48E-05
LTR	ERV1	HUERS-P2-int	-0.48	5.90E-12	1.75E-10
LTR	ERV1	LTR10B2	-0.48	9.41E-04	2.72E-03
LTR	ERV1	MER66A	0.47	3.57E-11	8.36E-10
LTR	ERV1	LTR71B	-0.47	5.11E-09	7.59E-08
LTR	ERV1	MER50B	-0.46	3.92E-15	2.40E-13
LTR	ERV1	MER52-int	-0.45	3.22E-06	2.05E-05
LTR	ERV1	LTR12_	-0.44	1.95E-08	2.47E-07
LTR	ERV1	PRIMAX-int	-0.44	6.41E-04	1.95E-03
LTR	ERV1	MER34C_	-0.43	1.32E-06	9.56E-06
LTR	ERV1	MER57E3	-0.43	3.58E-07	3.07E-06
LTR	ERV1	HERV17-int	0.42	2.21E-16	1.53E-14
LTR	ERV1	HERVFN19-int	0.42	3.45E-07	2.99E-06
LTR	ERV1	LTR72B	-0.42	4.80E-07	3.96E-06
LTR	ERV1	HERV15-int	-0.41	1.24E-04	4.55E-04
LTR	ERV1	HUERS-P3-int	-0.41	7.53E-17	5.59E-15
LTR	ERV1	LTR44	-0.41	8.28E-07	6.33E-06
LTR	ERV1	MER41E	-0.4	1.47E-09	2.43E-08
LTR	ERV1	MER4B-int	-0.4	3.28E-14	1.79E-12
LTR	ERV1	MER4A	-0.4	2.74E-11	6.99E-10
LTR	ERV1	MER65D	0.4	4.77E-11	1.05E-09
LTR	ERV1	HERVS71-int	-0.39	9.84E-06	5.16E-05
LTR	ERV1	ERV24B_Prim-int	0.37	4.71E-10	8.30E-09
LTR	ERV1	MER57A1	-0.37	2.50E-11	6.67E-10
LTR	ERV1	MER67A	-0.36	5.39E-04	1.67E-03
LTR	ERV1	LTR9A1	-0.36	2.19E-05	9.93E-05
LTR	ERV1	LTR10B	-0.36	2.03E-05	9.28E-05
LTR	ERV1	LTR1B1	-0.36	2.57E-03	6.50E-03
LTR	ERV1	MER101-int	-0.35	7.41E-09	1.04E-07
LTR	ERV1	MER65C	0.35	2.53E-04	8.58E-04
LTR	ERV1	MER110A	-0.34	2.51E-04	8.51E-04
LTR	ERV1	LTR51	-0.33	1.85E-05	8.72E-05
LTR	ERV1	PRIMA41-int	-0.33	8.91E-07	6.67E-06
LTR	ERV1	LTR37A	-0.33	1.20E-08	1.62E-07
LTR	ERV1	PRIMA4-int	-0.33	8.49E-08	8.73E-07
LTR	ERV1	LTR45C	-0.32	5.53E-05	2.18E-04
LTR	ERV1	LTR19C	-0.32	1.28E-06	9.36E-06
LTR	ERV1	LTR76	-0.31	5.66E-06	3.21E-05
LTR	ERV1	LTR24	-0.31	1.96E-05	9.07E-05
LTR	ERV1	MER31B	-0.31	2.52E-09	4.09E-08
LTR	ERV1	PABL_B	-0.31	4.06E-04	1.32E-03
LTR	ERV1	MER39B	-0.3	1.49E-11	4.31E-10
LTR	ERV1	HERVE-int	-0.3	9.05E-05	3.39E-04
LTR	ERV1	MER65-int	-0.3	1.42E-04	5.11E-04
LTR	ERV1	LTR1A1	-0.3	3.14E-07	2.75E-06
LTR	ERV1	MER61E	-0.29	1.42E-03	3.94E-03
LTR	ERV1	LTR19B	-0.29	7.35E-08	7.88E-07
LTR	ERV1	LTR38A1	-0.29	3.25E-03	8.06E-03

LTR	ERV1	LTR34	-0.29	2.15E-03	5.61E-03
LTR	ERV1	MER4CL34	-0.28	9.33E-08	9.41E-07
LTR	ERV1	LTR10B1	0.28	2.58E-04	8.70E-04
LTR	ERV1	LTR68	-0.28	1.88E-03	5.02E-03
LTR	ERV1	MER67C	-0.28	3.45E-05	1.46E-04
LTR	ERV1	LTR12D	-0.27	2.54E-03	6.43E-03
LTR	ERV1	LTR9D	-0.26	1.07E-05	5.50E-05
LTR	ERV1	LOR1-int	-0.26	2.83E-05	1.23E-04
LTR	ERV1	MER49	-0.26	1.48E-07	1.42E-06
LTR	ERV1	MER61C	-0.26	7.26E-04	2.17E-03
LTR	ERV1	HERV9-int	0.26	7.79E-08	8.18E-07
LTR	ERV1	MER34	-0.25	1.68E-06	1.19E-05
LTR	ERV1	MER4D	-0.25	1.78E-06	1.24E-05
LTR	ERV1	MER4B	-0.25	2.22E-05	1.00E-04
LTR	ERV1	LTR64	-0.25	2.27E-03	5.87E-03
LTR	ERV1	LTR7Y	-0.25	1.00E-04	3.73E-04
LTR	ERV1	LTR24C	-0.25	2.00E-03	5.30E-03
LTR	ERV1	MER4E	-0.24	5.10E-05	2.05E-04
LTR	ERV1	MER34B-int	0.24	8.64E-04	2.53E-03
LTR	ERV1	HERVP71A-int	-0.24	1.30E-03	3.64E-03
LTR	ERV1	MER67D	-0.24	1.28E-03	3.61E-03
LTR	ERV1	LTR36	-0.23	1.67E-05	7.97E-05
LTR	ERV1	MER50	-0.23	3.77E-06	2.35E-05
LTR	ERV1	LTR9B	-0.23	1.06E-05	5.45E-05
LTR	ERV1	LTR39	0.23	1.35E-06	9.76E-06
LTR	ERV1	MER66C	-0.23	3.27E-05	1.39E-04
LTR	ERV1	MER4D1	-0.22	1.65E-05	7.94E-05
LTR	ERV1	HERVIP10FH-int	0.22	1.82E-06	1.26E-05
LTR	ERV1	LTR27C	0.22	1.78E-03	4.82E-03
LTR	ERV1	HERVIP10F-int	0.22	6.53E-04	1.98E-03
LTR	ERV1	HERVE_a-int	-0.21	1.28E-03	3.61E-03
LTR	ERV1	LTR54B	-0.21	5.96E-04	1.83E-03
LTR	ERV1	MER61D	-0.21	7.25E-04	2.17E-03
LTR	ERV1	LTR49-int	-0.21	3.07E-04	1.02E-03
LTR	ERV1	LOR1a	-0.2	3.00E-06	1.92E-05
LTR	ERV1	LTR8A	-0.2	6.26E-05	2.42E-04
LTR	ERV1	MER41C	-0.19	2.24E-05	1.01E-04
LTR	ERV1	LTR8	-0.19	7.26E-08	7.86E-07
LTR	ERV1	MER57-int	-0.19	9.00E-04	2.62E-03
LTR	ERV1	LTR8B	-0.18	8.74E-04	2.55E-03
LTR	ERV1	HUERS-P3b-int	-0.18	1.30E-04	4.74E-04
LTR	ERV1	LTR37B	-0.17	6.49E-04	1.97E-03
LTR	ERV1	LTR54	0.17	2.69E-03	6.75E-03
LTR	ERV1	MER57A-int	-0.17	2.71E-05	1.19E-04
LTR	ERV1	MER39	-0.16	5.45E-05	2.17E-04
LTR	ERV1	MER41B	-0.15	1.59E-03	4.31E-03
LTR	ERV1	MER72	-0.14	3.20E-03	7.97E-03
LTR	ERV1	MER41A	-0.14	1.45E-04	5.22E-04
LTR	ERV1	MER90a	-0.13	2.11E-03	5.54E-03
LTR	ERV1	Harlequin-int	-0.13	2.59E-03	6.52E-03

LTR	ERVK	LTR5	0.86	1.48E-05	7.36E-05
LTR	ERVK	LTR22B2	-0.83	1.93E-08	2.47E-07
LTR	ERVK	HERVK11-int	-0.67	5.43E-11	1.18E-09
LTR	ERVK	HERVK-int	-0.55	4.03E-13	1.70E-11
LTR	ERVK	LTR22C	-0.5	3.76E-03	9.15E-03
LTR	ERVK	MER9B	-0.48	4.23E-04	1.36E-03
LTR	ERVK	HERVKC4-int	-0.42	2.87E-06	1.85E-05
LTR	ERVK	LTR5A	-0.32	1.88E-05	8.74E-05
LTR	ERVK	LTR14A	0.32	5.52E-05	2.18E-04
LTR	ERVK	HERVK13-int	-0.3	1.40E-03	3.89E-03
LTR	ERVK	HERVK3-int	-0.29	5.57E-07	4.49E-06
LTR	ERVK	HERVK14-int	-0.26	9.72E-04	2.80E-03
LTR	ERVK	HERVK9-int	-0.25	3.61E-07	3.08E-06
LTR	ERVK	LTR3	-0.23	5.49E-04	1.70E-03
LTR	ERVK	MER11C	-0.18	2.33E-03	5.96E-03
LTR	ERVK	MER11D	-0.17	4.02E-03	9.70E-03
LTR	ERVL	LTR40c	-1.13	6.37E-97	6.61E-94
LTR	ERVL	LTR57-int	-0.66	7.84E-22	9.05E-20
LTR	ERVL	LTR47B2	-0.65	5.35E-10	9.26E-09
LTR	ERVL	LTR18C	-0.58	5.66E-05	2.22E-04
LTR	ERVL	HERVL32-int	-0.55	1.72E-07	1.60E-06
LTR	ERVL	HERVL74-int	-0.54	9.47E-09	1.31E-07
LTR	ERVL	LTR57	0.46	1.75E-10	3.25E-09
LTR	ERVL	LTR84a	-0.46	1.85E-10	3.37E-09
LTR	ERVL	MER74C	-0.41	2.29E-05	1.02E-04
LTR	ERVL	LTR16	-0.41	2.20E-12	7.15E-11
LTR	ERVL	LTR16B	-0.4	5.24E-09	7.67E-08
LTR	ERVL	LTR41C	-0.39	3.55E-16	2.30E-14
LTR	ERVL	LTR18A	-0.37	3.96E-05	1.63E-04
LTR	ERVL	LTR83	-0.36	1.30E-07	1.26E-06
LTR	ERVL	LTR53	-0.36	7.66E-06	4.15E-05
LTR	ERVL	LTR80B	-0.36	2.48E-08	3.07E-07
LTR	ERVL	HERV16-int	-0.36	8.51E-06	4.54E-05
LTR	ERVL	LTR16A2	-0.34	2.65E-09	4.24E-08
LTR	ERVL	LTR47A	-0.33	7.79E-05	2.96E-04
LTR	ERVL	LTR33C	-0.32	4.66E-08	5.38E-07
LTR	ERVL	LTR16D2	-0.32	5.08E-04	1.60E-03
LTR	ERVL	LTR47A2	-0.31	2.81E-05	1.22E-04
LTR	ERVL	MER70B	0.31	7.83E-05	2.97E-04
LTR	ERVL	MER88	0.31	3.30E-03	8.14E-03
LTR	ERVL	MLT2B2	-0.29	8.81E-13	3.27E-11
LTR	ERVL	LTR16B2	-0.29	9.76E-08	9.75E-07
LTR	ERVL	MER76-int	-0.28	1.83E-03	4.93E-03
LTR	ERVL	MLT2F	-0.27	4.20E-11	9.49E-10
LTR	ERVL	MER54A	-0.26	2.76E-11	6.99E-10
LTR	ERVL	ERVL-E-int	-0.25	1.71E-11	4.68E-10
LTR	ERVL	LTR66	-0.24	1.36E-03	3.79E-03
LTR	ERVL	ERVL-int	-0.24	2.64E-06	1.72E-05
LTR	ERVL	LTR16E1	-0.22	1.52E-08	1.97E-07
LTR	ERVL	ERVL-B4-int	-0.21	6.37E-08	6.96E-07

LTR	ERVL	LTR40b	-0.21	2.52E-03	6.40E-03
LTR	ERVL	LTR16A1	-0.21	8.71E-05	3.29E-04
LTR	ERVL	MLT2B4	-0.2	3.36E-09	5.20E-08
LTR	ERVL	MLT2B1	-0.2	1.61E-05	7.80E-05
LTR	ERVL	LTR67B	-0.19	1.39E-05	6.95E-05
LTR	ERVL	LTR32	-0.15	5.94E-04	1.82E-03
LTR	ERVL	LTR16C	-0.13	2.68E-04	9.03E-04
LTR	ERVL	LTR33	-0.13	1.03E-03	2.95E-03
LTR	ERVL	LTR79	-0.11	4.10E-03	9.87E-03
LTR	ERVL-MaLR	THE1A	-0.54	1.65E-35	2.86E-33
LTR	ERVL-MaLR	MLT1F1-int	-0.48	5.76E-07	4.60E-06
LTR	ERVL-MaLR	THE1C-int	0.47	1.59E-04	5.67E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1E1A-int	-0.44	2.45E-05	1.09E-04
LTR	ERVL-MaLR	MSTB-int	-0.33	5.54E-07	4.49E-06
LTR	ERVL-MaLR	MLT1H2-int	-0.31	1.96E-05	9.07E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1G3-int	-0.31	7.65E-04	2.28E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTC-int	-0.31	2.14E-04	7.45E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1F2-int	-0.29	1.18E-03	3.35E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1O	-0.24	3.41E-11	8.24E-10
LTR	ERVL-MaLR	MLT1A-int	-0.23	1.11E-03	3.17E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1E	-0.23	2.47E-04	8.43E-04
LTR	ERVL-MaLR	MSTA1	-0.22	5.46E-06	3.14E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1N2	-0.22	1.08E-04	4.00E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1B	-0.22	4.03E-10	7.22E-09
LTR	ERVL-MaLR	MLT-int	0.22	2.04E-03	5.37E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTA-int	-0.21	1.32E-03	3.71E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1J2-int	-0.2	1.46E-03	4.04E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1J2	-0.2	2.20E-08	2.75E-07
LTR	ERVL-MaLR	THE1B-int	-0.2	1.49E-07	1.42E-06
LTR	ERVL-MaLR	MLT1J-int	-0.19	1.63E-04	5.74E-04
LTR	ERVL-MaLR	MSTB2	-0.19	2.11E-06	1.42E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1E2	-0.18	5.44E-06	3.14E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1A0-int	-0.17	7.49E-04	2.24E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1I	-0.16	3.38E-06	2.13E-05
LTR	ERVL-MaLR	THE1D	-0.15	6.66E-05	2.55E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1G3	-0.15	1.55E-05	7.63E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1A1	-0.14	7.03E-04	2.12E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1G1	-0.13	2.98E-05	1.28E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1J1	-0.12	1.51E-03	4.13E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1F1	-0.11	2.31E-03	5.93E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTC	-0.1	2.58E-03	6.52E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTB	-0.1	3.72E-03	9.09E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1F	-0.1	1.94E-03	5.15E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1C	-0.1	3.77E-03	9.15E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1L	-0.09	2.73E-03	6.83E-03
LTR	Gypsy	LTR81	-0.71	3.33E-18	2.66E-16
LTR	Gypsy	LTR81AB	-0.53	3.87E-06	2.36E-05
LTR	Gypsy	LTR81A	-0.45	4.26E-13	1.70E-11
LTR	Gypsy	MamGypLTR2c	-0.4	4.68E-06	2.75E-05
LTR	Gypsy	MamGypLTR1c	-0.39	4.25E-13	1.70E-11

LTR	Gypsy	LTR81B	-0.33	1.98E-06	1.35E-05
LTR	Gypsy	LTR81C	-0.31	1.04E-05	5.37E-05
LTR	Gypsy	MamGypLTR1a	-0.24	1.23E-03	3.50E-03
LTR	Gypsy?	LTR85c	-0.29	1.67E-07	1.56E-06
LTR	Gypsy?	LTR88a	0.18	8.40E-04	2.47E-03
LTR	LTR	MamRep1527	-0.46	2.67E-08	3.27E-07
LTR	LTR	LTR107_Mam	-0.38	5.93E-06	3.35E-05
LTR	LTR	LTR90A	0.28	3.91E-05	1.61E-04
LTR	LTR	LTR106_Mam	-0.24	2.03E-03	5.36E-03
Other	Other	SVA_C	0.22	2.16E-04	7.51E-04
Other	Other	SVA_D	0.19	4.44E-04	1.42E-03
Other	Other	SVA_F	0.18	3.72E-03	9.09E-03
Other	Other	SVA_B	0.18	1.44E-03	3.98E-03
RC	Helitron	Helitron1Nb_Mam	-0.47	1.25E-05	6.30E-05
Satellite	acro	ACRO1	-1.05	2.29E-04	7.89E-04
Satellite	centr	ALR_Alpha	-0.61	2.23E-03	5.79E-03
Satellite	Satellite	_CATTC_n	-1.6	3.20E-03	7.97E-03
Satellite	Satellite	_GAATG_n	-1.37	3.73E-03	9.09E-03
Satellite	Satellite	BSR_Beta	-1.21	8.20E-08	8.52E-07
Satellite	Satellite	MSR1	0.73	1.89E-12	6.34E-11
Satellite	Satellite	SATR1	-0.35	3.29E-08	3.92E-07
Satellite	Satellite	SATR2	-0.33	4.93E-04	1.56E-03
scRNA	scRNA	HY3	-0.41	1.34E-05	6.75E-05
SINE	Alu	AluSp	-0.96	1.89E-47	6.55E-45
SINE	Alu	AluSc8	-0.61	1.75E-20	1.82E-18
SINE	Alu	AluYh9	-0.42	2.50E-07	2.24E-06
SINE	Alu	AluYc3	-0.41	3.20E-05	1.37E-04
SINE	Alu	AluYb8	-0.29	5.62E-04	1.73E-03
SINE	Alu	AluSc	-0.28	4.60E-07	3.82E-06
SINE	Alu	AluYg6	-0.28	1.49E-03	4.10E-03
SINE	Alu	AluYk11	-0.26	5.99E-04	1.83E-03
SINE	Alu	AluSg4	-0.18	1.54E-03	4.20E-03
SINE	Alu	FRAM	-0.14	1.36E-03	3.79E-03
snRNA	snRNA	U17	1.36	1.44E-13	7.13E-12
snRNA	snRNA	U14	0.95	4.29E-06	2.56E-05
snRNA	snRNA	U7	-0.49	6.22E-08	6.87E-07

Lisa 6: Kõik FDR \leq 0.01 piirväärtuse juures LP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud korduselementide perekonnad.

Klass	Perekond	\log_2FC	p-väärtus	FDR
DNA	DNA	-0.19	3.23E-03	6.92E-03
DNA	hAT	-0.12	8.90E-04	2.50E-03
DNA	hAT-Charlie	-0.12	1.21E-04	4.53E-04
DNA	hAT-Tip100	-0.15	6.44E-04	2.07E-03
DNA	PiggyBac	-0.22	3.08E-05	1.73E-04
DNA	TcMar-Mariner	-0.18	3.92E-05	1.96E-04
DNA	TcMar-Tc2	-0.20	1.08E-04	4.42E-04
DNA	TcMar-Tigger	-0.11	3.20E-03	6.92E-03
DNA	TcMar?	-0.46	8.63E-12	1.94E-10
LINE	Dong-R4	-0.58	7.36E-13	3.31E-11
LINE	L1	-0.14	1.39E-03	3.69E-03
LINE	RTE-X	-0.14	1.57E-03	3.92E-03
LTR	ERVK	-0.12	4.37E-03	8.55E-03
LTR	ERVL	-0.10	4.95E-03	9.29E-03
LTR	ERVL-MaLR	-0.11	6.11E-05	2.75E-04
LTR	ERVL?	-0.17	2.90E-03	6.86E-03
LTR	Gypsy	-0.26	2.23E-09	3.34E-08
LTR	LTR	-0.28	7.60E-08	8.55E-07
Other	Other	0.13	4.32E-03	8.55E-03
RC	Helitron	-0.33	2.98E-06	2.24E-05
Satellite	acro	-1.05	2.80E-04	9.69E-04
Satellite	centr	-0.53	7.58E-04	2.27E-03
Satellite	Satellite	-1.03	4.54E-07	4.09E-06
scRNA	scRNA	-0.33	2.83E-05	1.73E-04

Lisa 7: Kõik FDR \leq 0.01 piirväärtuse juures NLP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud elemendid.

Klass	Perekond	Element	log ₂ FC	p-väärtus	FDR
DNA	hAT	MamRep1894	-0.5	1.33E-20	1.53E-18
DNA	hAT-Blackjack	MER63C	-0.21	2.98E-04	1.52E-03
DNA	hAT-Blackjack	MER94B	-0.27	2.17E-04	1.18E-03
DNA	hAT-Charlie	Chap1_Mam	-0.32	2.38E-07	3.92E-06
DNA	hAT-Charlie	Charlie1	-0.22	1.28E-04	7.63E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie10a	-0.29	8.15E-07	1.03E-05
DNA	hAT-Charlie	Charlie10b	-0.27	2.35E-04	1.26E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie1a	-0.18	4.02E-05	2.87E-04
DNA	hAT-Charlie	Charlie1b	-0.38	3.55E-09	1.03E-07
DNA	hAT-Charlie	Charlie1b_Mars	0.8	2.21E-03	8.47E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie24	-0.16	2.00E-04	1.11E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie25	-0.23	2.09E-04	1.15E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie4a	-0.16	3.78E-04	1.86E-03
DNA	hAT-Charlie	Charlie7	-0.21	5.78E-04	2.67E-03
DNA	hAT-Charlie	MER103C	-0.78	1.34E-46	3.48E-44
DNA	hAT-Charlie	MER106B	-0.8	4.28E-12	2.61E-10
DNA	hAT-Charlie	MER113A	0.26	2.88E-04	1.48E-03
DNA	hAT-Charlie	MER20	0.14	3.44E-06	3.50E-05
DNA	hAT-Charlie	MER20B	-0.15	3.69E-04	1.83E-03
DNA	hAT-Charlie	MER58C	-0.15	1.02E-03	4.41E-03
DNA	hAT-Tip100	Arthur1	-0.23	9.82E-05	6.26E-04
DNA	hAT-Tip100	Arthur1B	-0.2	1.01E-03	4.41E-03
DNA	hAT-Tip100	Arthur1C	-0.52	2.19E-08	5.17E-07
DNA	hAT-Tip100	FordPrefect	-0.45	2.49E-07	4.05E-06
DNA	hAT-Tip100	FordPrefect_a	-0.49	7.26E-06	6.79E-05
DNA	hAT-Tip100	MamTip1	-0.3	1.51E-05	1.29E-04
DNA	hAT-Tip100	MamTip2	-0.14	7.51E-05	5.00E-04
DNA	hAT-Tip100	MER45B	-0.23	2.81E-05	2.15E-04
DNA	hAT-Tip100	MER91A	0.21	2.06E-06	2.28E-05
DNA	hAT-Tip100	MER96B	-0.21	2.02E-03	7.85E-03
DNA	hAT-Tip100	MER97b	-0.71	6.68E-09	1.78E-07
DNA	hAT-Tip100	ORSL-2b	-0.23	1.03E-03	4.44E-03
DNA	hAT-Tip100	Zaphod2	0.2	1.41E-03	5.78E-03
DNA	Merlin	Merlin1_HS	0.28	2.65E-03	9.81E-03
DNA	MULE-MuDR	Ricksha_c	0.18	3.87E-05	2.79E-04
DNA	PiggyBac	Looper	-0.21	2.50E-03	9.34E-03
DNA	PiggyBac	MER75A	-1.17	3.16E-10	1.17E-08
DNA	TcMar-Mariner	MADE1	-0.29	5.33E-06	5.18E-05
DNA	TcMar-Tc2	Kanga1a	-0.24	2.91E-07	4.51E-06
DNA	TcMar-Tigger	MER2B	-0.34	3.68E-06	3.72E-05
DNA	TcMar-Tigger	MER47A	-0.17	5.48E-05	3.80E-04
DNA	TcMar-Tigger	MERX	-0.36	7.28E-07	9.46E-06
DNA	TcMar-Tigger	Tigger2b_Pri	-0.31	3.52E-07	5.22E-06
DNA	TcMar-Tigger	Tigger3b	-0.14	1.41E-03	5.78E-03
DNA	TcMar-Tigger	Tigger4a	-0.21	2.55E-05	2.01E-04
DNA	TcMar-Tigger	Tigger5	-0.32	1.90E-05	1.55E-04
DNA	TcMar-Tigger	Tigger6a	-0.29	1.50E-06	1.75E-05

DNA	TcMar?	MER121	-0.42	1.54E-09	4.84E-08
LINE	CR1	CR1_Mam	-0.3	6.48E-08	1.35E-06
LINE	Dong-R4	Mam_R4	-0.54	3.73E-11	1.76E-09
LINE	L1	HAL1M8	-0.33	1.74E-07	3.11E-06
LINE	L1	L1HS	-0.26	2.32E-03	8.80E-03
LINE	L1	L1M1	-0.15	1.13E-04	6.97E-04
LINE	L1	L1M3	-0.21	2.95E-06	3.08E-05
LINE	L1	L1M3a	-0.46	3.27E-11	1.70E-09
LINE	L1	L1M3b	-0.34	1.26E-06	1.48E-05
LINE	L1	L1M3c	-0.2	1.02E-03	4.41E-03
LINE	L1	L1M3f	-0.54	4.40E-23	6.53E-21
LINE	L1	L1M4a2	-0.19	1.90E-05	1.55E-04
LINE	L1	L1M4b	-0.22	5.23E-06	5.13E-05
LINE	L1	L1M4c	-0.44	2.96E-05	2.24E-04
LINE	L1	L1M6	-0.13	1.24E-03	5.19E-03
LINE	L1	L1MA1	-0.19	2.56E-04	1.36E-03
LINE	L1	L1MA10	-0.25	3.60E-07	5.22E-06
LINE	L1	L1MA3	-0.22	2.49E-05	1.99E-04
LINE	L1	L1MA4	-0.12	1.73E-03	6.90E-03
LINE	L1	L1MA4A	-0.18	1.88E-05	1.55E-04
LINE	L1	L1MA5	-0.19	3.09E-04	1.56E-03
LINE	L1	L1MA5A	-0.25	7.23E-07	9.46E-06
LINE	L1	L1MA6	-0.26	1.18E-06	1.40E-05
LINE	L1	L1MA8	-0.15	2.24E-03	8.57E-03
LINE	L1	L1MA9	-0.18	2.64E-05	2.06E-04
LINE	L1	L1MB1	-0.3	8.86E-10	2.97E-08
LINE	L1	L1MB2	-0.48	9.70E-09	2.40E-07
LINE	L1	L1MB3	-0.19	2.52E-05	2.00E-04
LINE	L1	L1MB4	-0.16	2.48E-04	1.32E-03
LINE	L1	L1MB5	-0.14	1.31E-03	5.45E-03
LINE	L1	L1MC	-0.31	2.43E-09	7.44E-08
LINE	L1	L1MC2	-0.21	9.95E-06	8.84E-05
LINE	L1	L1MCb	-0.18	7.38E-04	3.32E-03
LINE	L1	L1MCc	-0.14	1.10E-03	4.66E-03
LINE	L1	L1MD1	-0.19	1.76E-04	9.88E-04
LINE	L1	L1MD2	-0.48	8.44E-21	1.10E-18
LINE	L1	L1MDb	-0.3	4.25E-06	4.25E-05
LINE	L1	L1ME1	-0.24	2.41E-08	5.57E-07
LINE	L1	L1ME2	-0.16	4.00E-04	1.95E-03
LINE	L1	L1ME2z	-0.14	2.49E-03	9.34E-03
LINE	L1	L1ME3B	-0.18	1.14E-06	1.37E-05
LINE	L1	L1ME3C	-0.25	3.90E-07	5.55E-06
LINE	L1	L1MEa	-0.18	3.65E-04	1.82E-03
LINE	L1	L1MEb	-0.17	2.28E-03	8.66E-03
LINE	L1	L1MEc	-0.15	5.02E-04	2.38E-03
LINE	L1	L1MEg1	-0.36	6.39E-11	2.89E-09
LINE	L1	L1MEg2	-0.31	3.52E-05	2.60E-04
LINE	L1	L1MEh	-0.19	3.03E-05	2.28E-04
LINE	L1	L1MEi	-0.19	5.51E-07	7.43E-06
LINE	L1	L1P	-0.45	2.17E-05	1.76E-04

LINE	L1	L1P2	-0.25	4.71E-04	2.26E-03
LINE	L1	L1P3	-0.2	9.48E-04	4.14E-03
LINE	L1	L1P3b	-0.74	4.83E-10	1.73E-08
LINE	L1	L1P4	-0.31	2.19E-06	2.37E-05
LINE	L1	L1P4a	-0.25	2.62E-04	1.38E-03
LINE	L1	L1P4b	-0.25	1.43E-03	5.82E-03
LINE	L1	L1P4e	-0.22	5.62E-04	2.61E-03
LINE	L1	L1P5	-0.37	3.77E-04	1.86E-03
LINE	L1	L1PA10	-0.16	5.27E-04	2.49E-03
LINE	L1	L1PA11	-0.32	2.31E-07	3.87E-06
LINE	L1	L1PA14	-0.45	1.18E-10	4.71E-09
LINE	L1	L1PA15	-0.19	8.95E-05	5.85E-04
LINE	L1	L1PA15-16	-0.25	4.03E-05	2.87E-04
LINE	L1	L1PA17	-0.46	1.86E-14	1.61E-12
LINE	L1	L1PA2	-0.24	1.41E-04	8.21E-04
LINE	L1	L1PA6	-0.24	1.65E-06	1.91E-05
LINE	L1	L1PA7	-0.18	4.03E-04	1.96E-03
LINE	L1	L1PA8	-0.21	2.83E-04	1.46E-03
LINE	L1	L1PA8A	-0.27	1.72E-06	1.96E-05
LINE	L1	L1PB	-0.21	3.47E-04	1.75E-03
LINE	L1	L1PB1	-0.19	1.30E-05	1.12E-04
LINE	L1	L1PB2	-0.21	1.24E-04	7.48E-04
LINE	L1	L1PBa	-0.21	1.47E-04	8.46E-04
LINE	L1	L1PBb	-0.46	4.04E-07	5.67E-06
LINE	RTE-X	L4_C_Mam	-0.15	5.50E-04	2.57E-03
LTR	ERV1	ERV24B_Prim-int	0.45	6.01E-14	4.46E-12
LTR	ERV1	HERV17-int	0.3	2.72E-09	8.09E-08
LTR	ERV1	HUERS-P2-int	-0.36	2.30E-07	3.87E-06
LTR	ERV1	HUERS-P3-int	-0.32	3.69E-11	1.76E-09
LTR	ERV1	LOR1-int	-0.34	4.78E-08	1.04E-06
LTR	ERV1	LOR1a	-0.2	2.58E-06	2.73E-05
LTR	ERV1	LOR1b	-0.23	1.10E-03	4.66E-03
LTR	ERV1	LTR10B	-0.47	2.52E-08	5.70E-07
LTR	ERV1	LTR10B1	0.25	1.36E-03	5.61E-03
LTR	ERV1	LTR12B	-0.45	1.31E-04	7.70E-04
LTR	ERV1	LTR12E	-0.3	1.96E-04	1.09E-03
LTR	ERV1	LTR19B	-0.38	2.86E-12	1.86E-10
LTR	ERV1	LTR1B1	-0.46	1.06E-04	6.63E-04
LTR	ERV1	LTR1E	0.19	7.23E-04	3.27E-03
LTR	ERV1	LTR1F2	0.29	5.55E-04	2.59E-03
LTR	ERV1	LTR21A	0.31	1.99E-03	7.80E-03
LTR	ERV1	LTR23	-0.29	4.58E-04	2.20E-03
LTR	ERV1	LTR25	-0.24	2.16E-03	8.36E-03
LTR	ERV1	LTR34	-0.3	1.43E-03	5.82E-03
LTR	ERV1	LTR35A	0.23	1.27E-03	5.28E-03
LTR	ERV1	LTR36	-0.24	1.07E-05	9.41E-05
LTR	ERV1	LTR37-int	-0.21	7.58E-04	3.39E-03
LTR	ERV1	LTR37A	-0.26	6.24E-06	5.95E-05
LTR	ERV1	LTR38	-0.49	7.16E-07	9.46E-06
LTR	ERV1	LTR38C	-0.44	2.30E-10	8.85E-09

LTR	ERV1	LTR39	0.15	1.92E-03	7.60E-03
LTR	ERV1	LTR4	-0.77	3.63E-04	1.82E-03
LTR	ERV1	LTR43-int	-0.75	3.62E-07	5.22E-06
LTR	ERV1	LTR43B	-0.24	1.72E-03	6.89E-03
LTR	ERV1	LTR44	-0.56	1.34E-11	7.34E-10
LTR	ERV1	LTR45C	-0.4	9.05E-07	1.11E-05
LTR	ERV1	LTR46	0.23	1.15E-04	7.03E-04
LTR	ERV1	LTR49-int	-0.2	8.20E-04	3.61E-03
LTR	ERV1	LTR51	-0.39	3.36E-07	5.05E-06
LTR	ERV1	LTR54B	-0.2	1.05E-03	4.48E-03
LTR	ERV1	LTR64	-0.34	4.94E-05	3.47E-04
LTR	ERV1	LTR68	-0.35	1.08E-04	6.69E-04
LTR	ERV1	LTR71A	0.21	1.63E-03	6.55E-03
LTR	ERV1	LTR72B	-0.28	5.03E-04	2.38E-03
LTR	ERV1	LTR78	-0.67	6.90E-55	3.59E-52
LTR	ERV1	LTR8	-0.14	7.61E-05	5.03E-04
LTR	ERV1	LTR8B	-0.2	2.30E-04	1.25E-03
LTR	ERV1	LTR9	0.23	1.20E-04	7.22E-04
LTR	ERV1	MER101-int	-0.33	5.25E-08	1.11E-06
LTR	ERV1	MER110	-0.48	1.59E-19	1.65E-17
LTR	ERV1	MER110A	-0.43	2.99E-06	3.08E-05
LTR	ERV1	MER31B	-0.23	1.19E-05	1.03E-04
LTR	ERV1	MER34	-0.24	4.34E-06	4.29E-05
LTR	ERV1	MER34C_	-0.45	5.24E-07	7.17E-06
LTR	ERV1	MER41C	-0.17	1.94E-04	1.08E-03
LTR	ERV1	MER41E	-0.27	3.59E-05	2.63E-04
LTR	ERV1	MER4A	-0.41	1.03E-11	5.94E-10
LTR	ERV1	MER4B	-0.25	2.79E-05	2.15E-04
LTR	ERV1	MER4B-int	-0.42	1.59E-15	1.50E-13
LTR	ERV1	MER4CL34	-0.34	9.36E-11	3.89E-09
LTR	ERV1	MER4D	-0.2	1.66E-04	9.43E-04
LTR	ERV1	MER4D1	-0.16	2.21E-03	8.47E-03
LTR	ERV1	MER50	-0.2	5.14E-05	3.58E-04
LTR	ERV1	MER50B	-0.34	8.94E-09	2.26E-07
LTR	ERV1	MER52-int	-0.49	2.77E-07	4.36E-06
LTR	ERV1	MER52A	0.29	3.52E-05	2.60E-04
LTR	ERV1	MER52C	-0.44	7.83E-07	1.00E-05
LTR	ERV1	MER52D	0.33	1.10E-04	6.79E-04
LTR	ERV1	MER57A1	-0.34	1.15E-09	3.74E-08
LTR	ERV1	MER57C2	-0.35	2.80E-04	1.46E-03
LTR	ERV1	MER57D	-0.54	4.21E-09	1.18E-07
LTR	ERV1	MER57E1	-0.54	2.73E-07	4.36E-06
LTR	ERV1	MER65-int	-0.36	6.82E-06	6.44E-05
LTR	ERV1	MER65B	-0.56	1.64E-05	1.38E-04
LTR	ERV1	MER66-int	-0.22	2.12E-04	1.16E-03
LTR	ERV1	MER66A	0.29	4.08E-05	2.88E-04
LTR	ERV1	MER67A	-0.35	8.12E-04	3.59E-03
LTR	ERV1	MER67C	-0.26	1.26E-04	7.52E-04
LTR	ERV1	MER84	-0.35	1.80E-06	2.03E-05
LTR	ERV1	MER92C	-0.58	6.93E-08	1.38E-06

LTR	ERV1	PABL_B-int	0.29	2.15E-06	2.35E-05
LTR	ERV1	PrimLTR79	-0.62	7.42E-08	1.41E-06
LTR	ERVK	HERVK14-int	-0.32	3.25E-05	2.43E-04
LTR	ERVK	HERVKC4-int	-0.34	9.49E-05	6.16E-04
LTR	ERVK	LTR13	0.15	5.30E-04	2.49E-03
LTR	ERVK	LTR13A	0.17	1.53E-03	6.19E-03
LTR	ERVK	LTR14A	0.24	2.55E-03	9.51E-03
LTR	ERVK	LTR22C0	0.29	2.34E-04	1.26E-03
LTR	ERVK	LTR5	0.98	8.74E-07	1.08E-05
LTR	ERVK	LTR5_Hs	0.2	9.45E-06	8.69E-05
LTR	ERVK	MER11D	-0.35	6.44E-09	1.76E-07
LTR	ERVL	ERV3-16A3_LTR	0.2	2.12E-03	8.21E-03
LTR	ERVL	ERVL-B4-int	-0.17	9.67E-06	8.70E-05
LTR	ERVL	ERVL-E-int	-0.11	2.60E-03	9.65E-03
LTR	ERVL	HERV16-int	-0.41	4.18E-07	5.79E-06
LTR	ERVL	HERVL40-int	0.13	2.41E-03	9.06E-03
LTR	ERVL	HERVL74-int	-0.52	2.70E-08	5.97E-07
LTR	ERVL	LTR16	-0.32	2.17E-08	5.17E-07
LTR	ERVL	LTR16A1	-0.18	9.13E-04	4.00E-03
LTR	ERVL	LTR16A2	-0.29	3.26E-07	4.99E-06
LTR	ERVL	LTR16B2	-0.2	2.61E-04	1.38E-03
LTR	ERVL	LTR16D	-0.32	7.26E-05	4.88E-04
LTR	ERVL	LTR33C	-0.26	9.69E-06	8.70E-05
LTR	ERVL	LTR40c	-1.07	2.67E-88	2.78E-85
LTR	ERVL	LTR41C	-0.2	2.28E-05	1.84E-04
LTR	ERVL	LTR57-int	-0.44	8.03E-11	3.47E-09
LTR	ERVL	LTR67B	-0.19	1.67E-05	1.40E-04
LTR	ERVL	LTR69	0.37	5.53E-05	3.81E-04
LTR	ERVL	LTR84a	-0.52	4.43E-13	3.07E-11
LTR	ERVL	LTR86A2	0.27	6.70E-04	3.05E-03
LTR	ERVL	LTR86B1	-0.19	6.04E-05	4.13E-04
LTR	ERVL	LTR91	0.29	2.34E-03	8.86E-03
LTR	ERVL	MER73	0.25	3.84E-05	2.79E-04
LTR	ERVL	MLT2A2	0.21	6.01E-04	2.76E-03
LTR	ERVL	MLT2B1	-0.15	1.07E-03	4.56E-03
LTR	ERVL	MLT2B2	-0.16	1.02E-04	6.43E-04
LTR	ERVL	MLT2B3	0.2	1.32E-04	7.70E-04
LTR	ERVL	MLT2B4	-0.11	1.98E-03	7.80E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1B	-0.21	7.45E-09	1.94E-07
LTR	ERVL-MaLR	MLT1E1A-int	-0.55	1.96E-07	3.45E-06
LTR	ERVL-MaLR	MLT1F1-int	-0.44	5.62E-06	5.41E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1G3	-0.12	6.98E-04	3.17E-03
LTR	ERVL-MaLR	MLT1G3-int	-0.36	6.52E-05	4.43E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1J-int	-0.23	2.99E-06	3.08E-05
LTR	ERVL-MaLR	MLT1N2	-0.22	1.30E-04	7.69E-04
LTR	ERVL-MaLR	MLT1O	-0.13	1.47E-04	8.46E-04
LTR	ERVL-MaLR	MSTA-int	-0.25	1.16E-04	7.03E-04
LTR	ERVL-MaLR	MSTB-int	-0.24	4.00E-04	1.95E-03
LTR	ERVL-MaLR	MSTB2	-0.15	1.01E-04	6.40E-04
LTR	ERVL-MaLR	THE1A	-0.5	7.97E-31	1.66E-28

LTR	ERVL-MaLR	THE1C-int	0.55	9.71E-06	8.70E-05
LTR	ERVL?	LTR89	-0.32	1.68E-04	9.48E-04
LTR	Gypsy	LTR81	-0.61	2.74E-14	2.19E-12
LTR	Gypsy	MamGypLTR1c	-0.24	1.13E-05	9.88E-05
LTR	Gypsy	MamGypLTR2c	-0.47	8.09E-08	1.50E-06
LTR	Gypsy?	LTR85c	-0.22	9.74E-05	6.24E-04
LTR	Gypsy?	LTR88a	0.17	1.83E-03	7.26E-03
LTR	LTR	MamRep1527	-0.45	6.77E-08	1.38E-06
Other	Other	SVA_B	0.25	8.14E-06	7.55E-05
Other	Other	SVA_C	0.28	1.97E-06	2.20E-05
Other	Other	SVA_D	0.28	1.71E-07	3.11E-06
Other	Other	SVA_E	0.25	3.07E-04	1.56E-03
Other	Other	SVA_F	0.26	2.82E-05	2.15E-04
RC	Helitron	Helitron1Nb_Mam	-0.53	8.42E-07	1.05E-05
Satellite	Satellite	BSR_Beta	-0.89	7.95E-05	5.23E-04
Satellite	Satellite	D20S16	-0.33	1.63E-03	6.55E-03
Satellite	Satellite	HSAT5	0.67	7.28E-05	4.88E-04
scRNA	scRNA	HY3	-0.49	2.11E-07	3.65E-06
SINE	Alu	AluSc	-0.34	8.08E-10	2.80E-08
SINE	Alu	AluSc5	-0.22	4.05E-04	1.96E-03
SINE	Alu	AluSc8	-0.68	4.98E-25	8.62E-23
SINE	Alu	AluSg4	-0.18	1.35E-03	5.57E-03
SINE	Alu	AluSp	-1.02	6.98E-54	2.42E-51
SINE	Alu	AluSq4	-0.21	7.89E-04	3.52E-03
SINE	Alu	AluSx	-0.2	2.00E-03	7.80E-03
SINE	Alu	AluYb8	-0.28	8.13E-04	3.59E-03
SINE	Alu	AluYc3	-0.46	2.40E-06	2.57E-05
SINE	Alu	AluYf4	-0.26	1.61E-04	9.19E-04
SINE	Alu	AluYg6	-0.32	2.82E-04	1.46E-03
SINE	Alu	AluYh9	-0.44	7.14E-08	1.40E-06
SINE	Alu	FAM	-0.16	1.13E-03	4.74E-03
SINE	Alu	FLAM_C	-0.14	6.58E-04	3.01E-03
SINE	Alu	FRAM	-0.18	9.61E-05	6.20E-04
snRNA	snRNA	U7	-0.49	7.48E-08	1.41E-06

Lisa 8: Kõik FDR \leq 0.01 piirväärtuse NLP ja C vahelises võrdluses erinevalt ekspresseerunud korduselementide perekonnad.

Klass	Perekond	log₂FC	p-väärtus	FDR
DNA	hAT-Charlie	-0.11	3.76E-04	2.41E-03
DNA	hAT-Tip100	-0.15	1.00E-03	4.60E-03
DNA	Merlin	0.28	3.31E-03	9.94E-03
DNA	MULE-MuDR	0.11	3.30E-03	9.94E-03
DNA	TcMar-Mariner	-0.13	3.31E-03	9.94E-03
DNA	TcMar?	-0.42	5.86E-10	1.32E-08
LINE	Dong-R4	-0.54	4.16E-11	1.87E-09
LINE	L1	-0.14	1.45E-03	5.44E-03
LTR	Gypsy	-0.14	1.18E-03	4.82E-03
LTR	LTR	-0.23	9.28E-06	1.04E-04
Other	Other	0.20	2.03E-05	1.52E-04
RC	Helitron	-0.30	1.76E-05	1.52E-04
Satellite	Satellite	-0.67	9.46E-04	4.60E-03
scRNA	scRNA	-0.39	1.28E-06	1.91E-05
SINE	Alu	-0.17	1.02E-03	4.60E-03

Lisa 10: Lihtlitsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Freddy Lättekivi (sünnikuupäev: 11.09.1992) annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Endogeensete retroviiruste ja teiste korduselementide ekspressioon psoriaatilises nahas”, mille juhendajad on prof. Sulev Kõks ja prof. Margus Pooga,

- 1.1 reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates 01.01.2019 kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 31.05.2017