

# Head ja halvad geenid

Mart Saarma  
Biotehnoloogia Instituut, HiLIFE, Helsingi Ülikool  
Eesti Teaduste Akadeemia

Interdistsiplinaarne koostööseminar GEEN  
1. Aprill 2022

# Ettekande teemad

- Mis on geenid ja kuidas nad avastati?
- Geenitehnoloogia saavutustest
- Miks Frankensteini toit ei maitse?
- Head ja halvad geenid ning Parkinsoni tõvest



Mis on geenid ja kuidas  
nad avastati?



Mis on geenid? Tavaliselt inimesed ei tea, mis geenid on. Peetakse ohtlikeks ja samastatakse tihti viirustega

Geeni teaduslik definitsioon: lõik/osa DNAST, mis sisaldab informatsiooni ühe valgumolekuli sünteesiks.

Inimese rakud (iga rakk) sisaldavad identset geneetilist infot DNA molekulides; igas rakus umbes 18-20,000 geeni: info 18-20,000 eri valgu sünteesiks.

Paljude viiruste geenide kandjaks on RNA.

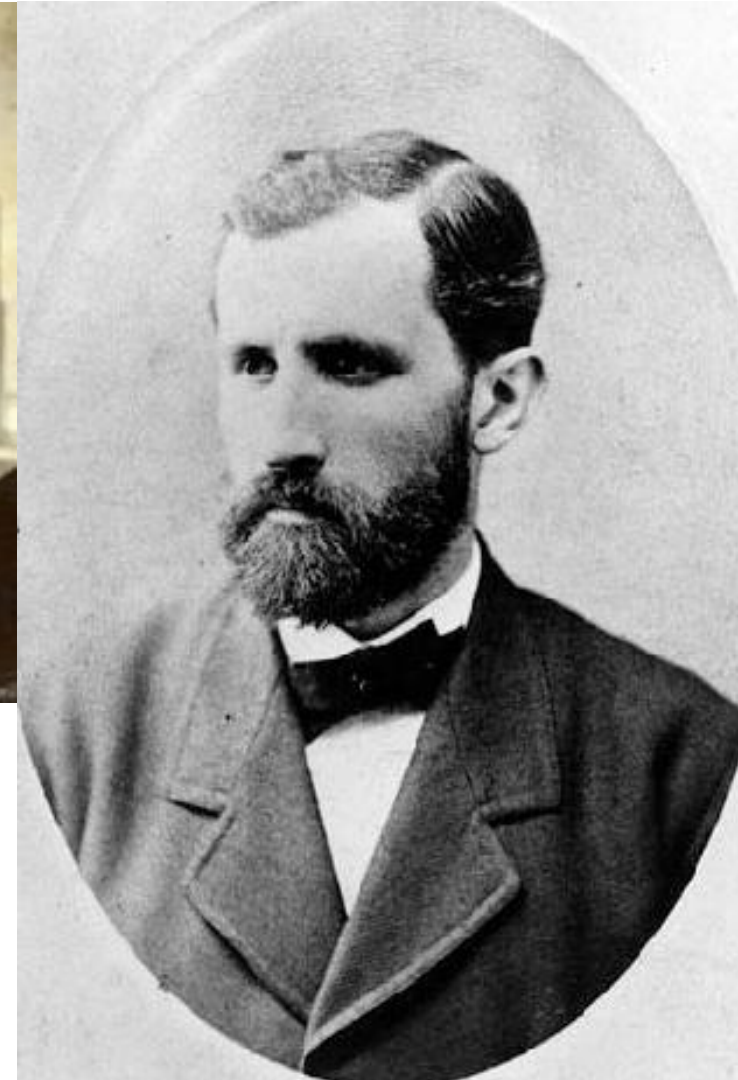
# DNA avastamine

Johannes Friedrich Miescher oli Šveitsi arst ja bioloog. Ta oli esimene teadlane, kes eraldas 1869. aastal nukleiinhappe.

Ta eraldas raku tuumadest "nukleiini," – DNA koos sellega seotud valkudega.

Ta leidis ka protamiini ja tegi mitmeid muid avastusi.

Kuni 1944. aastani peeti päriliku info kandjateks valke.





# DNA on päriliku info kandja

Oswald Avery, Colin MacLeod ja Maclyn McCarty näitasid 1944. aastal, et DNA (mitte valgud) võib muuta rakkude omadusi, selgitades geenide keemilist olemust.

Avery, MacLeod ja McCarty tuvastasid *Streptococcus pneumoniae*, kopsupõletikku põhjustavate bakterite uurimisel DNA kui "transformeeriva agendi".



# Watsoni ja Cricki ajalooline artikkel

No. 4356 April 25, 1953

NATURE

737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

<sup>1</sup> Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).

<sup>2</sup> Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

<sup>3</sup> Von Arx, W. S., *Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor.*, **11** (3) (1950).

<sup>4</sup> Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

## MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

### A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases occur in the

# DNA strukturi selgitamine ja geneetilise koodi postuleerimine



**The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962**

"for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material"



**Francis Harry Compton Crick**



Great Britain

Institute of Molecular Biology  
Cambridge, Great Britain

1916 -



**James Dewey Watson**



USA

Harvard University  
Cambridge, MA, USA

1928 -



**Maurice Hugh Frederick Wilkins**



Great Britain

University of London  
London, Great Britain

1916 -



J.D. Watson ja F.H.C. Crick Cavendishi laboris Cambridge'is 1953. aastal



# Mis on geenetiline kood?

DNA (geenid) on kirjutatud 4 tähega – A, T, C, G

RNA geneetiline info on ka kirjutatud 4 tähega – A, U, C, G

Kõik elusolendid kasutavad sama geneetilist tähestikku – seda suudetakse tõlkida elava looduse eri tasanditel.

Geneetiline kood on kolmetäheline ja universaalne – see on väga oluline kontseptsioon ka geenitehnoloogia aspektist.

Tänapäevani universaalseim teooria bioloogias.

# Geneetiline kood on kolmetäheline

		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	Third letter U C A G	
	UUC } Leu	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys		
	UUA } Leu	UCA } Ser	<b>UAA Stop</b>	<b>UGA Stop</b>		
	UUG } Leu	UCG } Ser	<b>UAG Stop</b>	UGG Trp		
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U C A G	
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg		
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg		
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg		
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U C A G	
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser		
	AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg		
	<b>AUG Met</b>	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg		
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U C A G	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly		
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly		
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly		



Photo from the Nobel Foundation archive.

Robert W. Holley

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

Har Gobind Khorana

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

Marshall W. Nirenberg

Prize share: 1/3

Kolmetähelise koodi postuleeris F. H. C. Crick

Nobeli preemia füsioloogias või meditsiinis 1968. aastal

# Lõssenkism



Trofim Denisovitš Lõssenko oli Ukraina päritolu nõukogude põllumajandusteadlane ja bioloog, lõssenkismi rajaja. Lõssenko sai 1934 Ukraina NSV Teaduste Akadeemia ja 1939 NSV Liidu Teaduste Akadeemia akadeemikuks. Aastal 1935 sai ta Üleliidulise Põllumajandusteaduste Akadeemia akadeemikuks. Aastatel 1938–1956 ja 1961–1962 oli ta selle akadeemia president.

Olles ideoloogiline liider bioloogias ja põllumajandusteaduses, vastandas ta enese toetatava Ivan Mitšurini vaadetele toetava mitšuurinliku bioloogia "reaktsioonilisele idealistlikule" "veismannismile-mendelismile-morganismile", mida esindasid August Weismann, Gregor Mendel ja Thomas Hunt Morgan.

Sisuliselt oli aastatel 1948-1965 teaduslik geneetika ja geenide uurimine keelatud.

Mida head geenitehnoloogia on teinud?



# Mis on geenitehnoloogia?

Geenitehnoloogia tähendab geenide ülekannet rakust rakku, ühelt organismilt teisele või ühelt liigilt teisele uurimise või siis tehnoloogilise eesmärgiga.

Eesmärgiks on tavaliselt inimese heaolu, ravi, loodushoid aga rakendusliku biotehnoloogia eesmärk on ka luua uusi tooteid ning raha teenida.

Sarnane protsess – geenide ülekanne ja “geenide rändamine “ toimub ka looduses – rohkem kui arvasime.

# Rekombinantne DNA – kolm kriitilist vastus- restriктаasid, DNA sekveneerimine ja plasmiidide kasutamine



## The Nobel Prize in Chemistry 1980

"for his fundamental studies of the biochemistry of nucleic acids, with particular regard to recombinant-DNA"

"for their contributions concerning the determination of base sequences in nucleic acids"



**Paul Berg**



USA

Stanford University  
Stanford, CA, USA

1926 -



**Walter Gilbert**



USA

Biological  
Laboratories  
Cambridge, MA,  
USA

1932 -



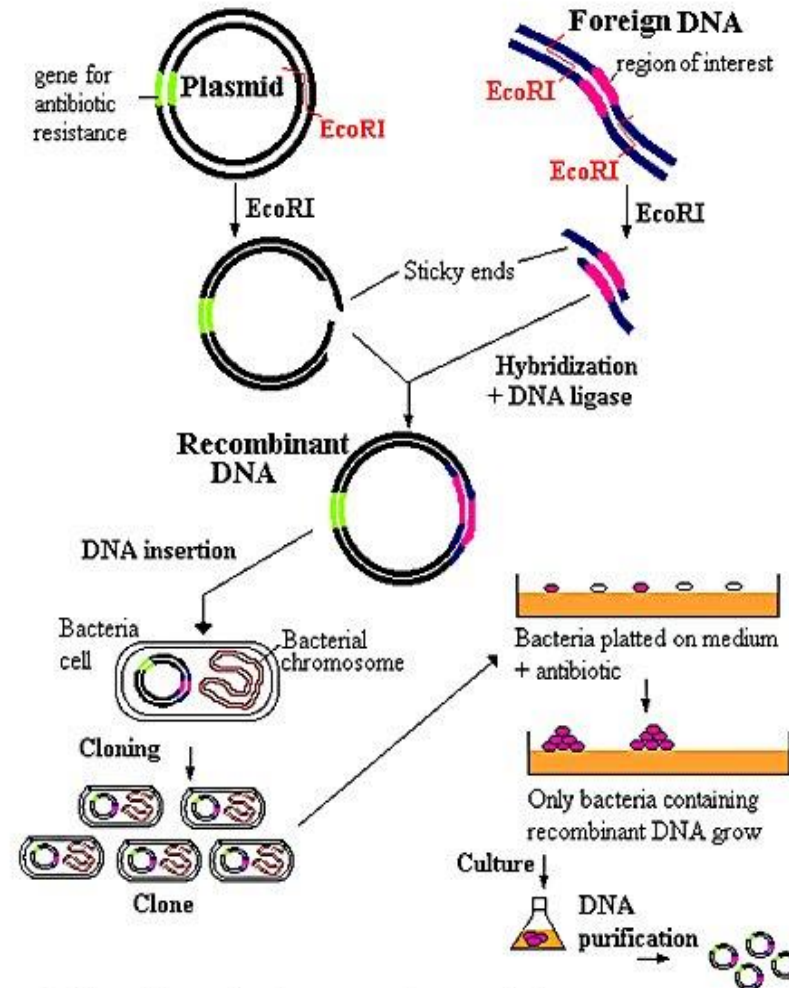
**Frederick  
Sanger**



USA and Great  
Britain

MRC Laboratory of  
Molecular Biology  
Cambridge, Great  
Britain

1918 -



**Cloning into a plasmid**

# Geenitehnoloogia ajaloost

1972 – Paul Berg näitab DNA kloneerimise võimalikkust.

1973 – Cohen ja Boyer viivad läbi esimese DNA kloneerimise.

1974 – esimene inimese geen kloneeritakse.

1975 – kloneerimine muutub üldiseks meetodiks.

1976-1977 – kloneeritakse esimesed terapeutilised valgud.

1975 – Uurijate kokku kutsutud Asilomari konverents annab esimesed ohutustehnilised soovitused – alates sellest ajast pole olnud ühtki surmajuhtumit.

Eestis kloneeriti esimesed geenid Artur Linnu laboris Tartus aastatel 1976-1977.



# Mida head geenitehnoloogia on teinud?

- Viinud bioloogia ja meditsiini täiesti uuele tasemele.
- Võimaldanud uurida geene, valke ja nende omavahelisi suhteid.
- Avanud võimaluse looduse kirjeldamiseks geenide struktuuri tasemel.
- Loonud täiesti uue tööstusharu – geenitehnoloogia – ning radikaalselt muutnud ravimi- ja diagnostikatööstust.



# Mida head geenitehnoloogia on teinud?

## On loonud terapeutilisi valke

Hormoonid – suguhormoonid, insulín jne.

Kasvufaktorid – EPO, hGH jne.

Ensüümid – vere hüübimine, trombi lagundamine

Uued ravimid – geenitehnoloogia abil toodetud valkudele on leitud inhibiitorid ja aktivaatorid – GLEEVEC™ näide; VEGF- A antikeha, eri vähivormide vastased antikehad jne.

- Loonud ensüüme toiduainetetööstusele (suhkrute süntees, kümosiin, rasvade muutmine jne.)
- Loonud uute omadustega kultuurtaimi.
- Loonud diagnostilisi vahendeid ja vaktsiine.

Ülemaailmse biotehnoloogia turu väärtuseks hinnati 2020. aastal **753 miljardit dollarit** ja see peaks aastatel 2021–2028 kasvama 15,8% aastase kasvutempoga.

# Mida head geenitehnoloogia on teinud?

1980 – Inimese rekombinante insuliin tuleb turule.

1987 – Novo-Nordiski rekombinantne inimese insuliin tuleb esimest korda kasutusele ka Eestis.

1996 – Uus geenitehnoloogiline lisproinsulin on väga kiire toimega.

*Inimese insuliin on saadav vajalikes kogustes – alati kõrge kvaliteediga ja ilma kõrvaltoimeta.*

# Transgeensete loomade tehnoloogia loomine



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2007

"for their discoveries of principles for introducing specific gene modifications in mice by the use of embryonic stem cells"



Photo: Tim Roberts/PR Newswire, © HHMI

### Mario R. Capecchi

🕒 1/3 of the prize

USA

University of Utah;  
Howard Hughes Medical  
Institute  
Salt Lake City, UT, USA

b. 1937  
(in Italy)



Photo: The Press Association Limited

### Sir Martin J. Evans

🕒 1/3 of the prize

United Kingdom

Cardiff University  
Cardiff, United Kingdom

b. 1941



Photo: Scanpix/Dan Sears

### Oliver Smithies

🕒 1/3 of the prize

USA

University of North  
Carolina at Chapel Hill  
Chapel Hill, NC, USA

b. 1925  
(in United Kingdom)

## Selleks, et uurida geenide tööd ja regulatsiooni *in vivo*

## Luu haiguste loomamudeleid

- **klassikalised transgeensed loomad**: huvipakkuva DNA juhuslik integreerimine loomade genoomi
- **knock-out**: geeni deletsioon selle natiivsest lookusest
- **knock-in**: geeni järjestus on muutunud, st muteerunud jne
- **tingimuslik knock-out või knock-in**: geeni aktiivsust saab ajas ja/või ruumis sisse või välja lülitada

# CRISPR-Cas tehnoloogia geenide redigeerimiseks

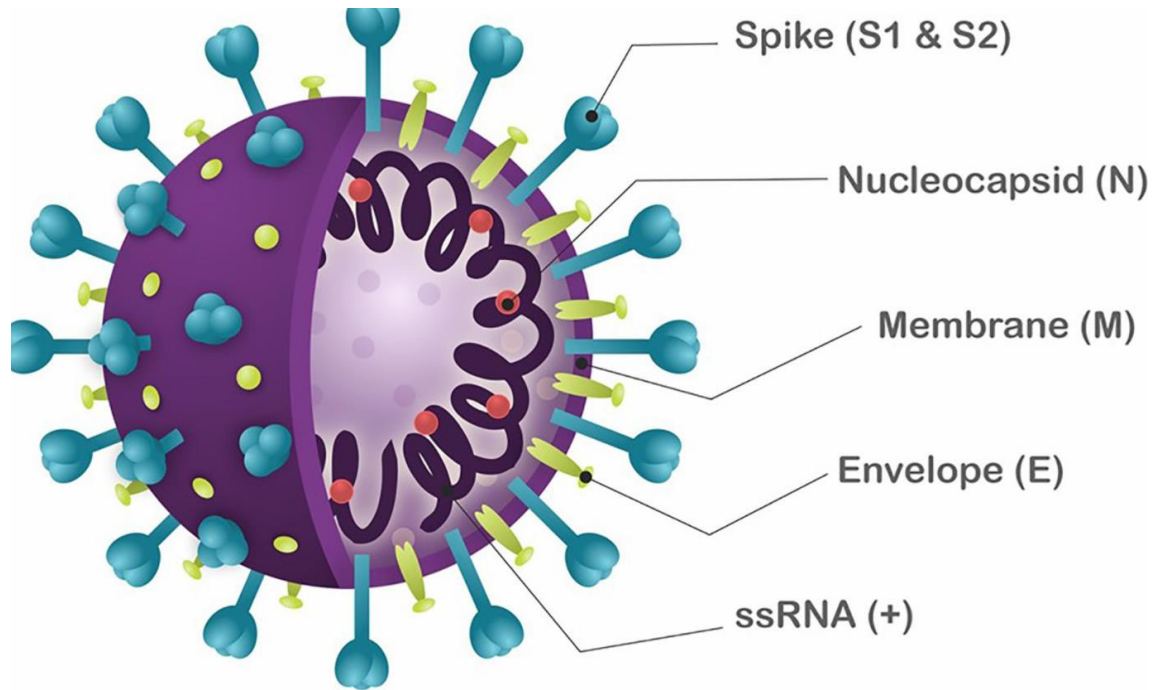
- CRISPR-Cas on paljude bakterite mehhanism, mis kaitseb rakke bakteriofaagide ja konjugatiivsete plasmiidide (st bakteriaalse immuunsüsteemi) eest.
- Esimest CRISPR-lookust kirjeldati 1987. aastal *E. coli*-s, kuid CRISPR-Cas süsteemi funktsiooni näidati 20 aastat hiljem.
- Eukarüootse genoomi redigeerimise buum viimase paari aasta jooksul.



**Emmanuelle Charpentier ja Jennifer Doudna** said 2020. aasta Nobeli keemiaauhinna nende töö eest CRISPR-Cas9 süsteemiga – DNA redigeerimise meetodi avastamine.



# SARS-COV2 diagnostika, vaktsiinide ja ravi kiire arendamine geenitehnoloogia abil



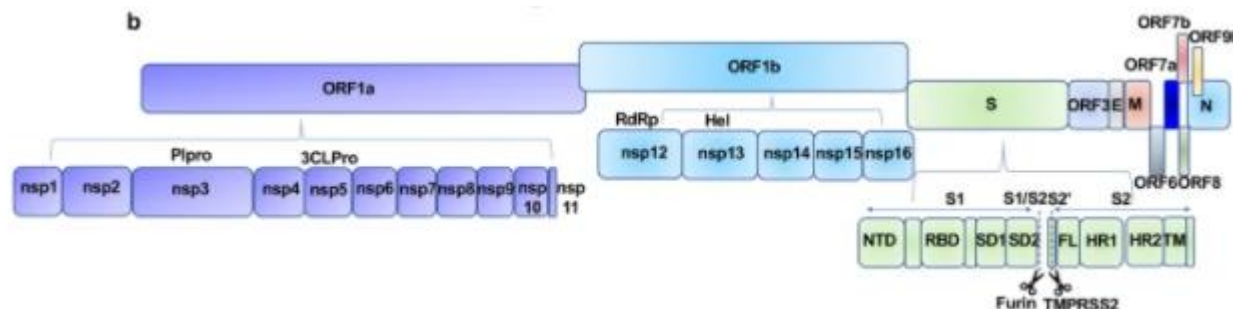
## Diagnostika

PCR ja kiip tehnoloogial põhinev viiruse RNA testimine

Monoklonaalsetel antikehadel ja rekombinantsetel valkudel põhinev viiruse diagnostika

## Vaktsiinid

Rekombinantsetel valgul põhinevad vaktsiinid, adenoviirusvektoril põhinevad vaktsiinid, RNA vaktsiinid



Ravimite arendus põhines rekombinantsete valkude struktuuri tundmisel

Miks Frankensteini toit ei maitse?

# Kas geenitehnoloogia on ohtlik?

*Teoreetiline oht on olemas, aga ohu tõenäosus on väike.*

*Võime väita, et on sama ohtlik, kui looduslik geenide ülekanne (NB! 1972-st aastast pole teada ühtegi õnnetust).*

*Tegeliku ohu kvantitatiivne määramine on tähtis.*

## **On olemas teoreetilised ohud:**

1. Konstrueeritakse sihipäraselt geenitehnoloogia või siis mikrobioloogia meetoditega bioloogilist relva.
2. Uurijad või tootjad on lohakat ja nakkusekandja võib sattuda loodusesse (juhuseid olnud Venemaal ja USA-s; pole geenitehnoloogiast johtuv).
3. Saadakse produktid, mis osutuvad pika aja jooksul tervisele kahjulikeks (allergeenid jne).
4. Geenid hakkavad "halbu" omadusi looduses taimede-loomade kaudu edasi kandma (antibiootikumide resistentsus).

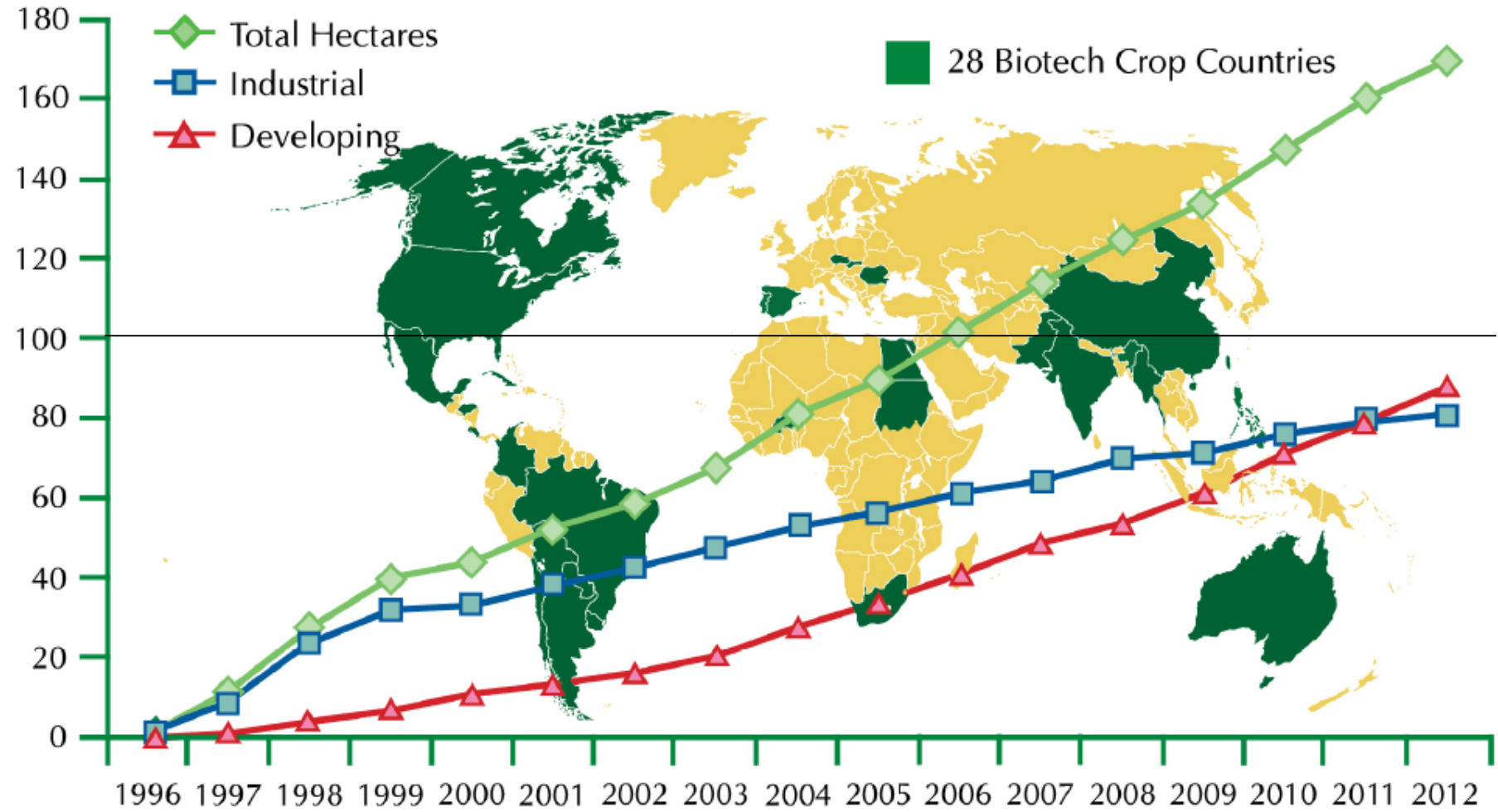
# Kas taimede geenitehnoloogia on ohtlik?

## **PROBLEEMID:**

1. Suur osa maisist, sojaoast ja puuvillast USA põldudel on juba transgeenne, samuti Lõuna-Ameerikas.
2. India laiendab transgeensete kultuuride kasvatamist.
3. Hiina RV-s kasvatatakse paljusid GMO kultuure.
4. Arengumaad teevad suurt tööd mitmete transgeensete kultuuridega.
5. Pidev info puudus versus poliitiline võitlus.
6. GMO taimed on olnud põldudel juba 30 aastat.

**Miks Euroopa on ignoreerinud seda uut tehnoloogiat?**

# GLOBAL AREA OF BIOTECH CROPS Million Hectares (1996-2012)

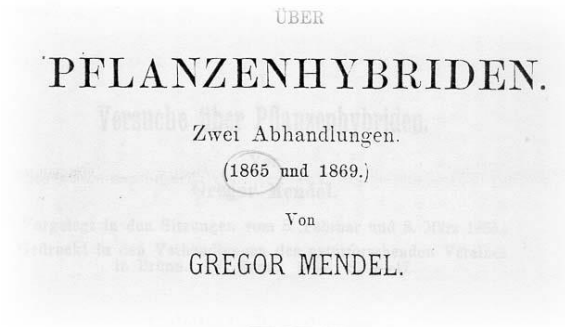


*A record 17.3 million farmers, in 28 countries, planted 170.3 million hectares (420 million acres) in 2012, a sustained increase of 6% or 10.3 million hectares (25 million acres) over 2011.*

Source: Clive James, 2012.

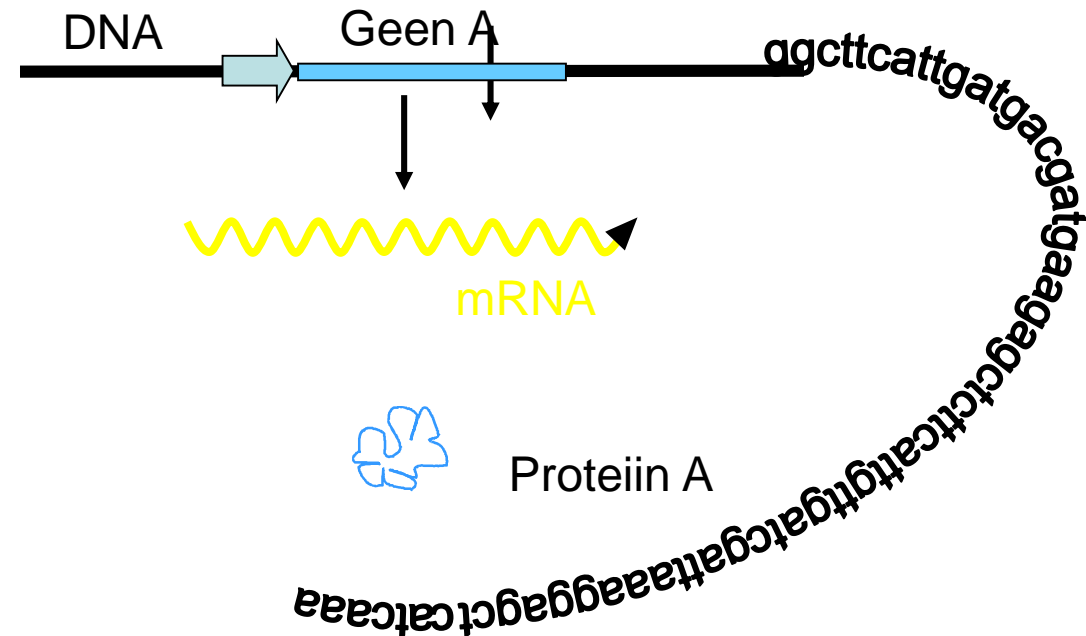


# Klassikaline sordiaretus on samuti geenide ja genoomide muutmine ning geenide siire = geenide pookimine st. geenitehnoloogia



Mendel, 1901  
Beadle ja Tatum 1941  
Avery jt. 1944  
Watson ja Crick 1953  
Crick jt. 1961

## Geenid juhivad valkude valmistust



# Taimede geenitehnoloogia – kriitika näiteid

Terviseriskid – **allergia võimalus** (maapähkli allergeen sojaoas (NB! Probleem tuvastati juba laborikatsetes!).

Geenid võivad kombineeruda ja anda **uusi mürgiseid valke** – Sotimaa mürgine kartul – kogu info osutus valeks.

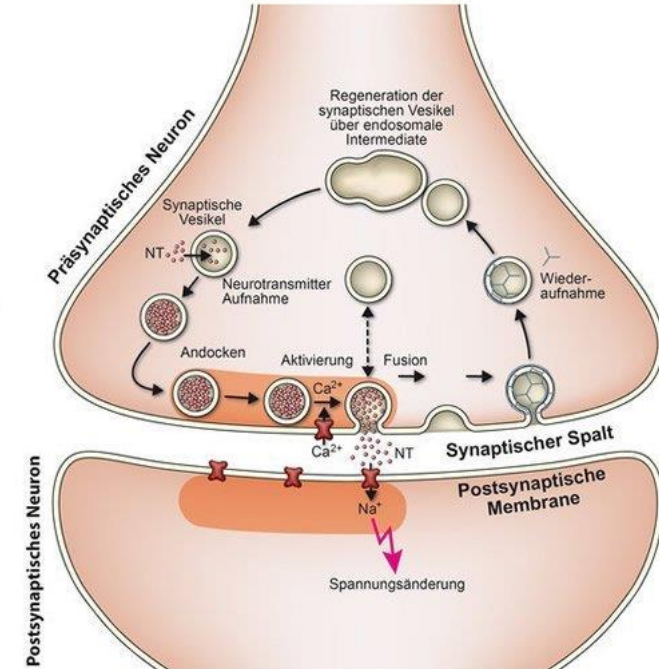
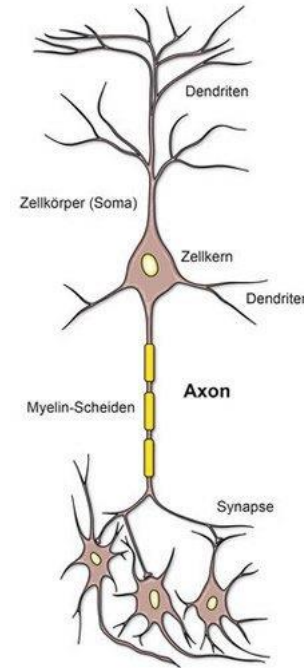
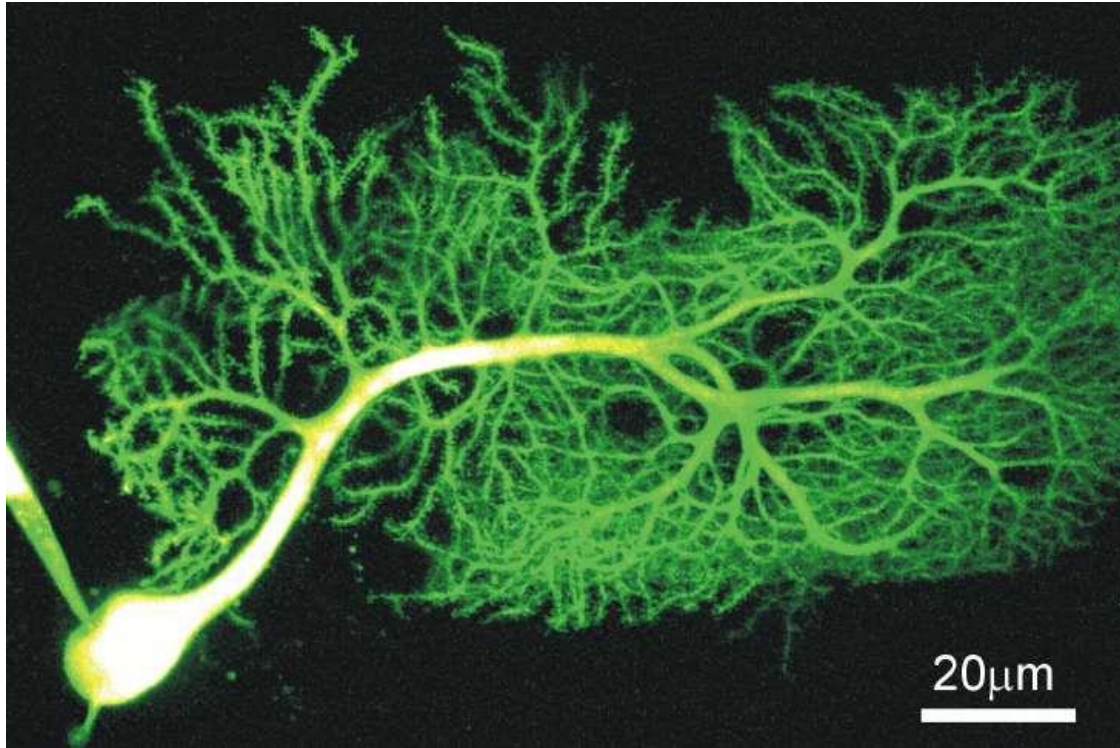
Antibiootikumide resistentsuse geenid võivad kanduda taimedelt inimesele ja tekitada “super-resistentseid” mikroobe (EU vastav direktiiv määrab resistentsuse geenide eemaldamise!!!).

# Moodne geenitehnoloogia köögis

- Soovitan kasutada uut nime – täppisaretus ehk molekulaarne ristamine:
- Täppisaretuses kasutatakse vaid ühte, harvemini mitut geeni.
- Teatakse täpselt, millist geeni ristamisel kasutatakse ja suudetakse täpselt määrata selle geeni asukoht genoomis.
- Kogu tehnoloogia on kiire ja väga efektiivne.
- Võimaldab säästa energiat, väetisi, kemikaale.

# Head ja halvad geenid

# Neuronid võtavad vastu, säilitavad ja saadavad edasi infot sünapsi kaudu - elektrilise ja keemilise signaali kujul



Inimese ajus on  $10^{11}$  neuronit ja vähemalt 10,000 eri tüüpi neuronit



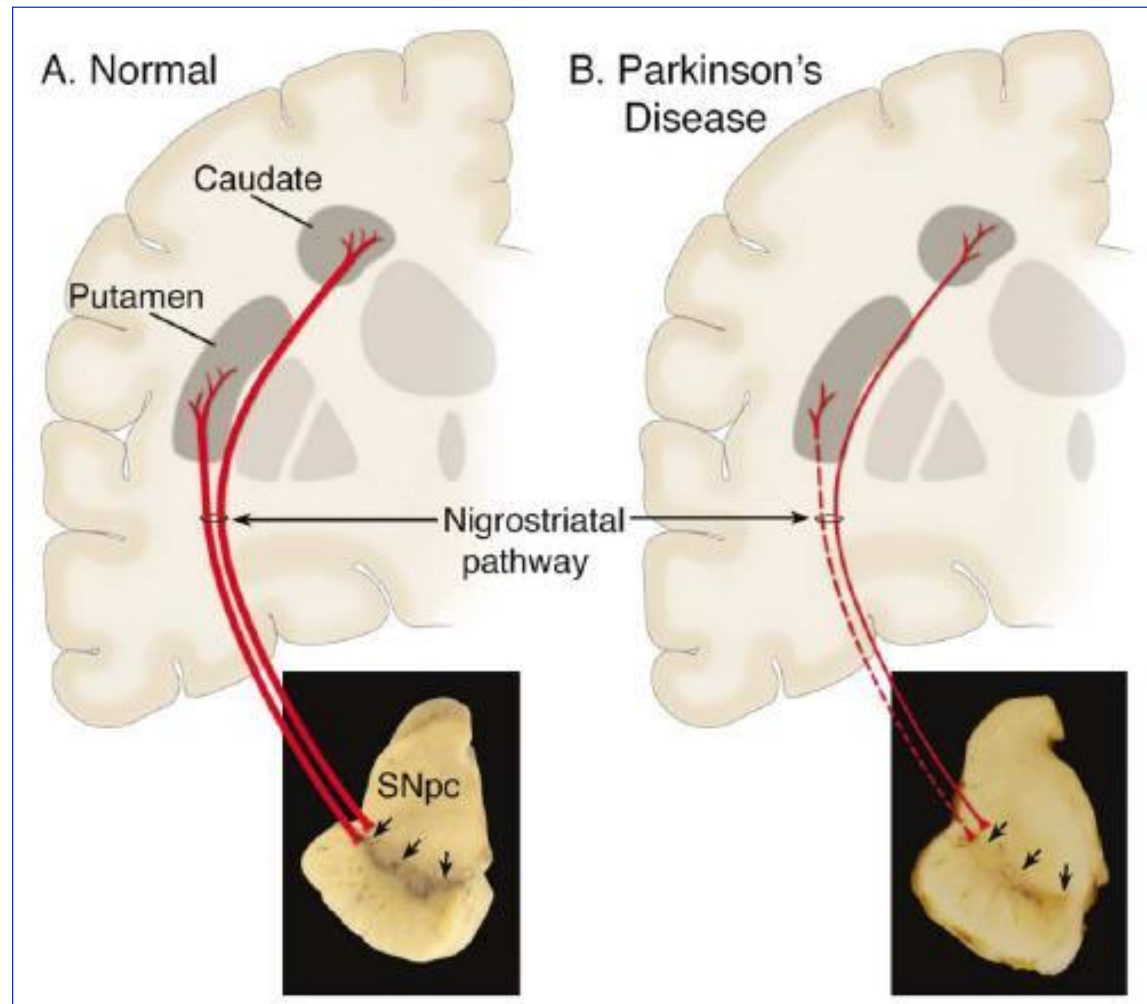
# Inimese aju on keeruline ja kogu aeg muutuv

- Üksik neuron võib maksimaalselt moodustada 500,000 kontakti (sünapsit); tavaliselt umbes 1000 kontakti
- Inimese aju on vähemalt  $10^{14}$  neuronaalset kontakti (vaid 20,000 geeni)
- Linnuteel on  $2 \times 10^{11}$  tähte
- $1 \text{mm}^3$  inimese aju on mitu kilomeetrit aksoneid ja dendriite



# Parkinsoni tõbi

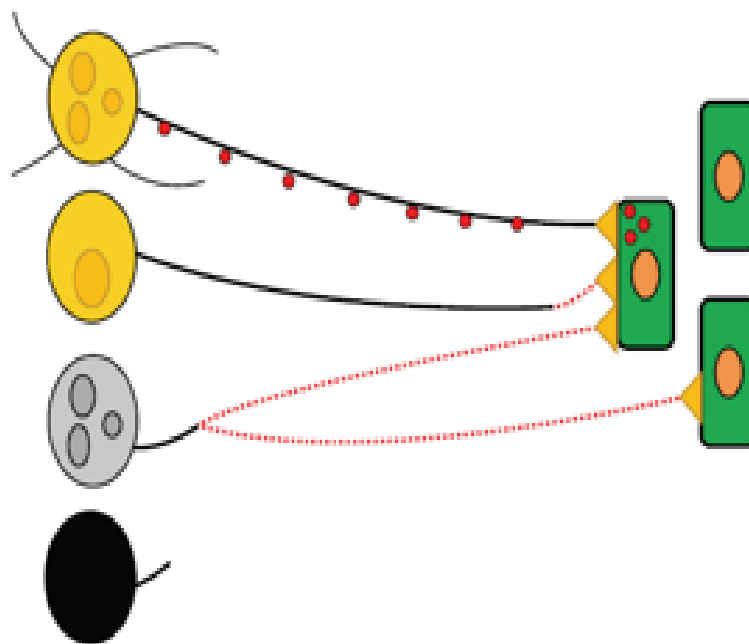
- **Progressiivne neurodegeneratiivne kesknärvisüsteemi haigus**
  - Dopamiini neuronid mustolluses surevad
- Põhilised sümptoomid on jäsemete värin, lihasrigiidsus ja liigutuste aeglus koos liigutuse alustamise raskusega; samuti mitte-motoorsed sümptoomid
- **Motoorsed sümptoomid algavad siis, kui ~40-50 % dopamiini (DA) neuronitest mustolluses (SNpc) ja ~60-70 % nende neuronite aksonitest on hävinud**
- **Mitte-motoorsed sümptoomid:** depressioon, kõhukinnisus, hyposmia, motivatsiooni langus, unehäired jne, mis madaldavad elu kvaliteeti



Dauer and Przedborski, 2003

# Neurodegeneratsioon Parkinsoni tõves ja praegune ravi

- Neuronite sünapssid kaovad
- Neuronite aksonid känguvad
- Neuronid ei suuda toota dopamiini
- Neuronid lõpuks surevad



- **Praegune ravi** (e.g. L-dopa+carbidopa+entacapone või dopamiini agonistid) on sümptomaatiline ja ei pidurda haiguse kulgu ja neuronite kängumist
- **Tuleviku ravi** peaks pidurdama haiguse kulu ja neuronite kängumist
  - Kaitsma neuroneid kängumise ja surma eest
  - Regeneereerima DA neuroneid
  - Parandama DA neuronite talitlust

# Parkinsoni tõvest 5-10% on põhjustatud mutatsioonidest geenides

Locus	Chromosome	Gene	Inheritance
PARK1	4q	<i>SNCA</i> (point mutation)	AD
PARK2	6q	<i>PARK2</i> (parkin)	AR
PARK3	2p	?	AD
PARK4	4q	<i>SNCA</i> (multiplication)	AD
PARK5	4p	<i>UCHL1</i>	?
PARK6	1p	<i>PINK1</i>	AR
PARK7	1p	<i>DJ-1</i>	AR
PARK8	12p-q	<i>LRRK2</i>	AD
PARK9	1p	<i>ATP13A2</i>	AR
PARK10	1p	?	?
PARK11	2q	<i>GIGYF2</i>	?
PARK12	Xq	?	X-linked
PARK13	2p	<i>HTRA2</i>	?
PARK14	22q	<i>PLA2G6</i>	?
PARK15	22q	<i>FBXO7</i>	AR
PARK16	1q	?	?

# Vaatamata geneetika edusammudele on meil suuri probleeme

- Meil puudub Parkinsoni tõve varajane diagnoosimine ja spetsiifilised biomarkerid
- Me ei mõista PD patogeneetilisi mehhanisme
- A-sünukleiini (moodustab Lewy kehakesi) roll dopamiini neuronite degeneratsioonis jääb ebaselgeks
- Meil ei ole ravimeid, mis võiksid PD-s haiguse progresseerumist aeglustada või peatada





# Dopamiini neuronid surevad aeglaselt, aga 5-6 aastat peale diagnoosi on neuroneid alles vaid 20-30%

## Parkinson's disease The spreading of Synuclein aggregates in the brain

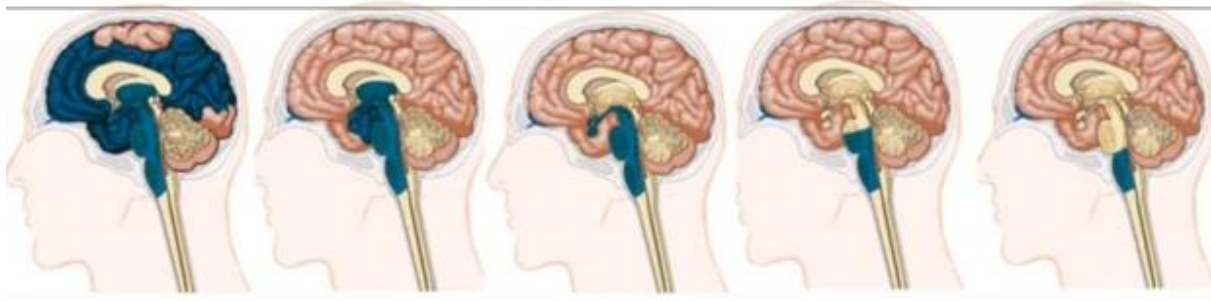
5-6

4

3

2

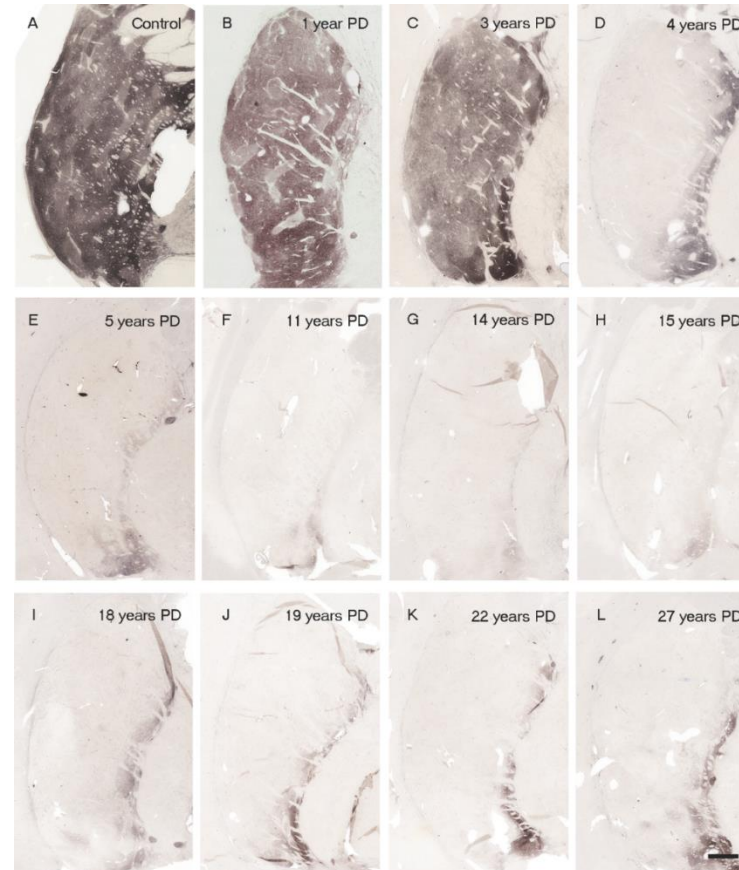
1



Diagnosing Parkinson



20-40 years



Umbes 4-6  
aastat peale  
diagnoosi on  
aksonid  
suures osas  
kadunud

Rakukehi on  
alles 20-30%

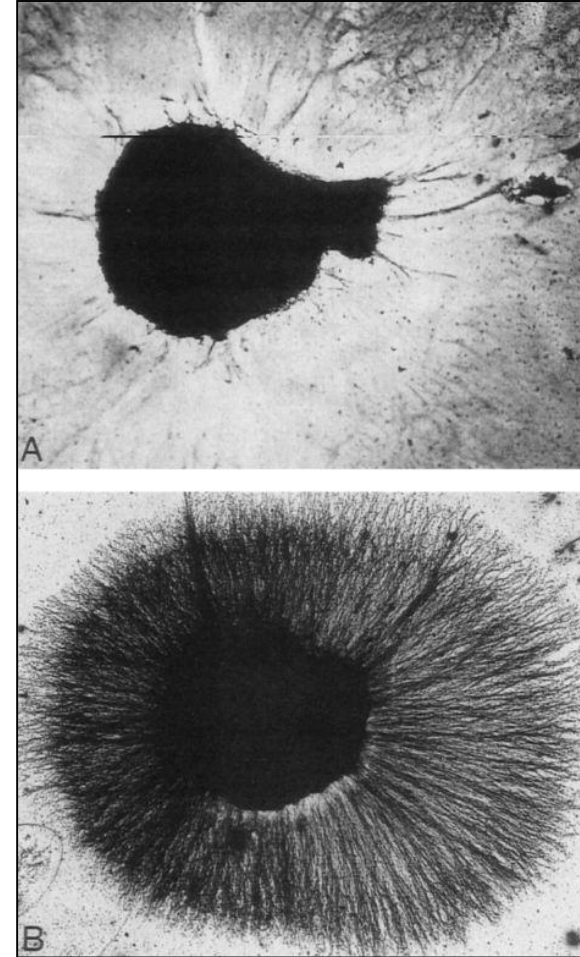
# Võimalikke ravi strateegiaid?

- Tüvirakkudest tehtud uute DA neuronite siirdamine patsiendi aju
- Inimese ajus gliiarakkude "ümberprogrammeerimine" närvirakkudeks
- Stimuleerida endogeensete kasvufaktorite sünteesi  
Rasagiline on juba kliinikus kasutusel
- Süstida aju närvikasvufaktoreid (valk, geeniteraapia, rakuteraapia)
- Geenitehnoloogiaga valmistada uuste omadustega närvikasvufaktoreid, mis ise siirduvad aju



# Närvikasvufaktorid

- Hoiavad neuroneid elus ja kaitsevad neid vigastuste ja mürkide eest
- Stimuleerivad neuronite neuriitide ja aksonite kasvu ja regeneratsiooni
- Reguleerivad sünaptilist plastilisust, mälu ja mõtlemist
- **Nerve growth factor (NGF, närvikasvufaktor)** oli esimesena avastatud kasvufaktor



NGFmõju tibu sensorsetele neuronitele

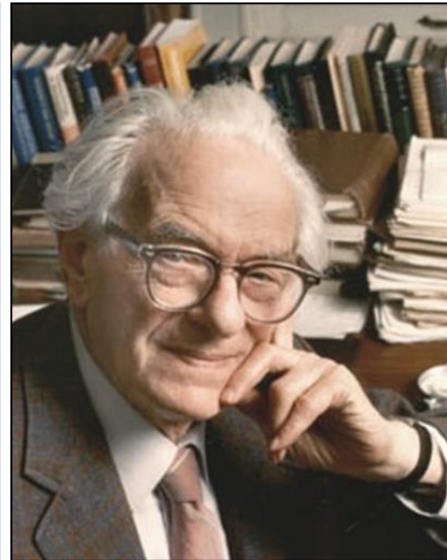
# Nobeli preemia füsioloogias või meditsiinis anti Levi-Montalcinile ja Cohenile 1986. aastal "kasvufaktorite avastamise eest"



**Stanley Cohen**  
1922- 2020

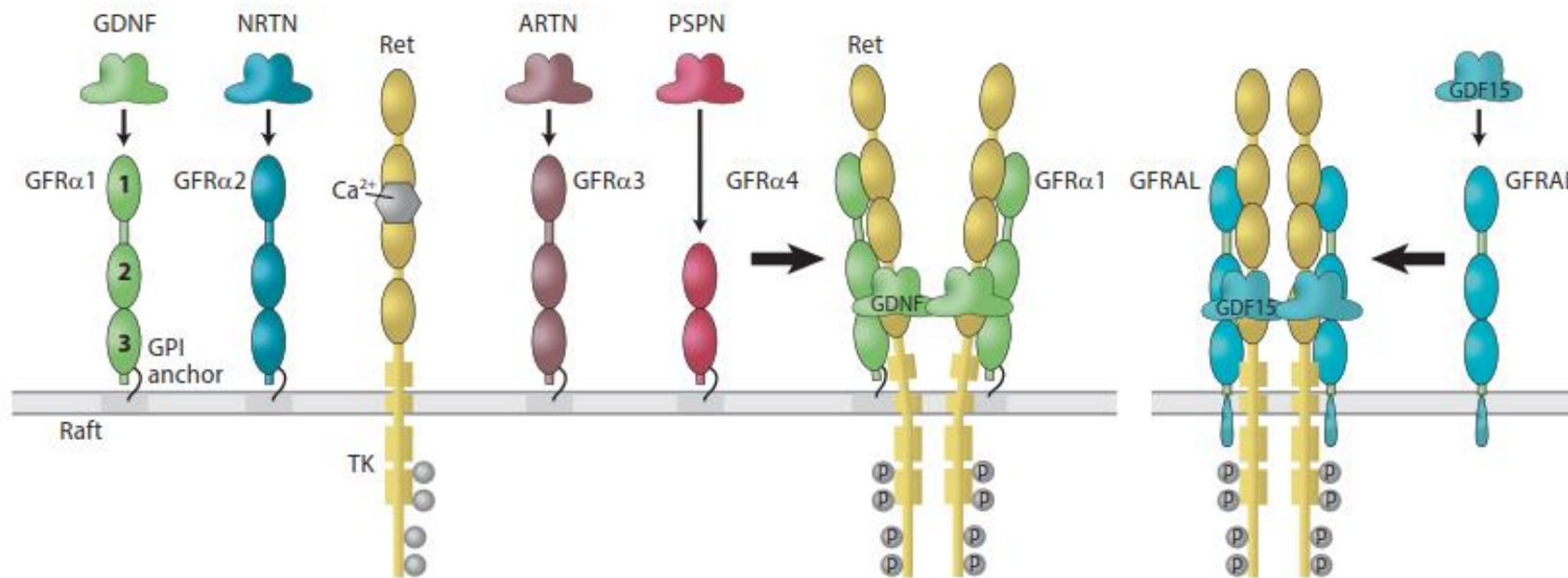


**Rita Levi-Montalcini**  
1909-2012



**Victor Hamburger**  
1900-2001

# GDNF-i perekonna faktorid GDNF ja NRTN aktiveerivad GFR $\alpha$ -RET retseptoreid ja hoiavad dopamiini neuroneid elus



Trupp et al. Nature, 1996; Durbec et al. Nature, 1996

Li Z. et al. Zhou J J: J. Neurochem, 2005

Emmerson PJ et al. Wu X, Nature Medicine, 2017

Airaksinen & Saarma 2002; Nature Rev. Neurosci; Andressoo & Saarma, 2008; Curr. Opin. Neurosci.; Glerup et al. Cell Reports, 2013; Kopra et al. Nature Neuroscience, 2015; Kumar et al. PLOS Genetics, 2016; Saarma & Goldman, Nature, 2017

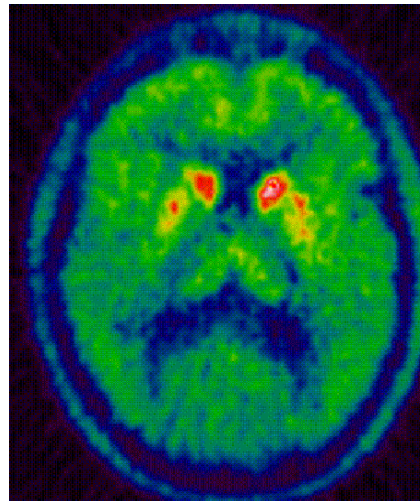


# Haiguse pidurdamine GDNF-i toime

Gill et al. Nat Med 2003 ; Love S, et al. Nat Med. 2005; Whone et al. Brain, 2019

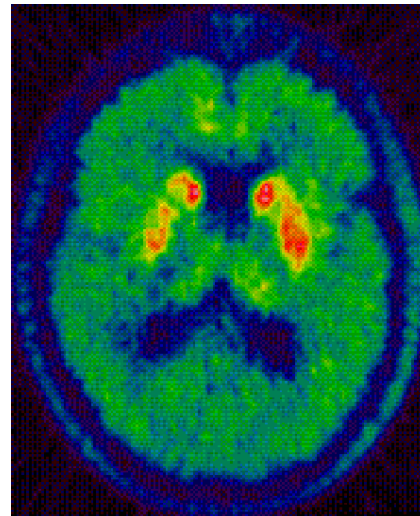
## Enne GDNF-i...

Dopamiini neuronite  
innervatsioon  
kadumas.  
Nõrgenenud  
motoorika



## Peale GDNF-i...

Dopamiini neuronite  
innervatsioon on  
taastunud.  
Paranenud motoorne  
funktsioon



# Täna tähelepanu eest!



Biotehnoloogia Instituudis Prof. Teemu H. Teeri poolt täppisaretatud *Gerbera hybrida*