

Zárójelentés az OTKA FK 128793: A *Rhodiola rosea* glikozid bioszintézis útjainak felderítése című pályázathoz

1. A glikozidok termelődésének vizsgálata gyökér és hajszálgökér kultúrákban

A pályázat teljes időtartama alatt évente friss magok begyűjtésére került sor egy ausztriai populációból (Hochkar, Ausztria). Ezekből a magokból indítottunk folyamatosan in vitro kultúrákat steril magvetéssel. A magok csak rövid ideig csíráznak még mesterséges körülmények között is, az év két szakaszában, kora ősszel és késő tavasszal. A magokat sterilizálás után in vitro körülmények között feles MS táptalajra vetettük. A növénykéek rendkívül lassan fejlődnek, de hormon mentes táptalajon is gazdag a gyökér képződés. Nagyjából 9 hónap elteltével már jól kivehető a kialakuló rizóma.

Számos *Agrobacterium rhizogenes* törzssel (A4, 15834, 8196, T37) végeztünk fertőzéses kísérleteket és *Agrobacterium cucumeris* sp. nov. fajjal is dolgoztunk. A fertőzésnek kifejezett növényegyedeken (legalább 6-8 hónapos) tettünk ki. Többféle fertőzési módszert is kipróbáltunk: leválasztott in vitro levél vagy szárdarab Agrobaktérium telepbe mártott tüvel való megsebzése, vagy leválasztott in vitro levél vagy szárdarab sebzés utáni *Agrobacterium* szuszpenzióba merítése vagy teljes in vitro növény szárának vagy levelének sebzése *Agrobacterium* telepbe mártott tüvel. A fertőzés indukálásának segítésére glutmint vagy arginint tartalmazó táptalajt is alkalmaztunk. A kokultivációs idő hossza 2-5 nap között változott, majd különböző koncentrációjú antibiotikum (cefotaxim) tartalmú táptalajra helyeztük a fertőzött növény részeket. Összességében a hajszálgökér kultúrák létrehozására tett kísérlet sikertelen volt. A legjobb eredményt az *Agrobacterium cucumeris* sp. nov. törzssel értük el, de a kezdeti gyökernövekedés néhány héten belül leállt.

A növények fenntartása hormon-mentes MS táptalajon, ugyanabban a fényszobában, azonos környezeti feltételek között történt, mégis a fenotípusos bélyegek alapján nagyon heterogén volt a növényanyag. Ez a stabil környezeti tényezők miatt a genetikai háttérre vezethető vissza. Korábbi munkám, amely az egyes populációk genetikai diverzitásának felmérését célozta nagy genetikai változatosságot tárt fel, amit a jelen megfigyelés is alátámaszt. Ez a nagy genetikai diverzitás nehézséget okozott a további kísérleteknél.

Hajszálgökér kultúra híján in vitro növények „normális” gyökereivel kezdtük meg a prekursor etetéses kísérleteket. A genotípusok összehasonlítását nem tartottam indokoltnak az egy genotípuson belül is megfigyelt nagy genetikai diverzitás miatt. A kísérleteket a rozavinek három prekursorával kezdtük: fahéjsav, fahéj aldehid és fahéjalkohol. A prekursorokat 2 mM-os koncentrációban, filter sterilizálás után kevertük a már autoklávban sterilizált, hormonmentes MS táptalajba. A növényeket 1/2/4/7 napig neveltük a prekuzorral kiegészített táptalajon, majd kiemeltük a táptalajból, alaposan megtisztítottuk a táptalajtól, steril vízzel mostuk szükség szerint többször, a zöld részek eltávolítása után a gyökeret szűrőpapírra helyezve 40°C-on szárítottuk 24 órát szárítószekrényben. A kísérleteket 6 ismétlésben végeztük, kontroll mellett. A gyökerek HPLC vizsgálatára a SE Farmakognózia Intézetében került sor. Az eredmények azt mutatták, hogy fahéjsav nem, míg a fahéjaldehid és a fahéjalkohol jelenléte pozitív hatással van a rozavinek bioszintézisére. Ugyanakkor nagyon nagy a szórás a párhuzamos minták között, ami a már korábban említett nagy genetikai diverzitás eredménye lehet. A rozin mennyisége a 4-ik nap érte el a maximumát és utána csökkent, míg a rozavin folyamatosan emelkedett, a 7-ik nap mutatta a maximumát. Ez az eredmény összhangban áll a rozavinek feltételezett bioszintézisével, miszerint a fahéjalkohol glikolizációjával jön létre a rozin, melyhez további arabinóz molekula kapcsolódásával jön létre a rozavin. A rozarin tartalom is folyamatosan emelkedett, de ennek mennyisége volt a legkisebb és a nagy szórás miatt nem lehet egyértelmű trendet megfogalmazni. Az eredmények nagy

szórása a statisztikai elemzésénél okozott problémát, mert a nagy szórás miatt a különbségek nem szignifikánsak.

A hajszálgöyökér kultúrák alkalmazásának ötlete a nagy mennyiségű gyökér szövet előállítását célozta, hiszen a glikozidok elsősorban a földalatti szervekben (gyökér illetve rizóma) képződnek. A prekursor etetési kísérletek *ex vitro* növényekkel is elvégeztük. Az *in vitro* szaporított növénykéket akklimatizáltuk, majd hidropóniás kultúrát hoztunk létre. Tápközegként Hoegland tápoldatot alkalmaztunk. A hidropóniás rendszer házilag készített: színes (nem áttetsző) műanyag dobozok tápoldattal feltöltve, melyek tetejébe 6-8 egyenként 3,5 cm átmérőjű lyukat vágtunk. A növények rizómás tövét szivaccsal körbevettük és így illesztettük a tetőn levő nyílásokba. A tápoldatot hetente kétszer feltöltöttük. A növények növekedését hetente felmértük megmértük a gyökök hosszát, a hajtások számát, a tö átmérőjét. Előzetes prekursor etetési kísérletet végeztünk fahéj aldehid és fahéjalkohollal. 2 mM-os végkoncentrációban kevertük a tápoldathoz, majd a növények rizómájának felét betakarítottuk egy hét elteltével. A HPLC vizsgálatára a SE Farmakognózia Intézetében került sor. Az eredmények azt mutatták, hogy mind a fahéjaldehid mind a fahéjalkohol jelenléte pozitív hatással van a rozavinek bioszintézisére. Ugyanakkor nagyon nagy a szórás a párhuzamos minták között, ami a már korábban említett nagy genetikai diverzitás eredménye, így szignifikáns különbséget nem tudtunk azonosítani. Az ezen eredmények alapján írt kéziratot egyelőre nem fogadták el publikálásra, további vizsgálatok lennének szükségesek még nagyobb ismétlés számmal. A hidropóniás kultúrák fenntartása közben nem várt akadályba ütköztünk. A kultúrát megtámadta a gombaszúnyog, lárvái néhány nap alatt kivégezték az állomány közel 80%-át. Ez sajnos azóta is vissza-visszatérő probléma.

Következő kísérletünk során különböző elicitorokkal kezeltük a növényeket, majd a SE Farmakognózia Intézettel együttműködésben UPLC alapú vizsgálattal tanulmányoztuk mely másodlagos anyagszere termékek képződésére hatott az adott elicitor. A kísérletek során metil-jazmonát, fenilalanin, szalicilsav és élesztőkivonat elicitorokat alkalmaztunk 2 mM-os koncentrációban hat ismétlésben illetve kontrollként fahéj alkohol prekuzorral kezelt illetve kezeletlen növényeket vizsgáltunk. A kezeletlen kontrollhoz képest enyhe növekedést tapasztaltunk a célzott glikozidok felhalmozásában, de a prekuzoros kezeléshez képest az elicitorok kevésbé voltak hatékonyak. Egy teljes metabolomikai vizsgálatot is elvégeztünk, annak vizsgálatára, hogy az általunk tanulmányozott glikozidok mellett mely más vegyületek bioszintézisére hatnak ezek az elicitorok.

Kísérletet állítottunk be a hidropónikus kultúrában az optimális közeg azonosítására: csak tápoldat (a növényeket „belógatva”) illetve perlit, kőzetgyapot vagy anyaggranulátum közegében is. Sajnos a pangó vízre érzékeny ez a termesztési mód bármelyik közegét is alkalmazzuk, előbb-utóbb a gombaszúnyog betelepedszik az állományba és a lárvái megrágják a növények rizómáját. A védekezésben a NeemAzal T/S biológiai rovarölőszert hatékonynak tűnik egyelőre.

Az eredményeket bemutató publikációk:

Javid, A., Gelana Chando, F., Gampe, N., György, Z. (2020) Precursor feeding studies on secondary metabolite biosynthesis in *Rhodiola rosea* L. Ifjú Tehetségek Találkozója /SZIEntific Meeting of Young Researchers, Budapest, pp. 209-217.

Javid A., Gampe N., Gelana F., György Z. (2021) Enhancing the Accumulation of Rosavins in *Rhodiola rosea* L. Plants Grown In Vitro by Precursor Feeding. *Agronomy*, 11(12):2531. IF 3,417 ; Q1 <https://doi.org/10.3390/agronomy11122531>

Javid A., György Z. (2024) *Agrobacterium* transformation of *Rhodiola* sp.: current status and limitations. International Journal of Horticultural Science 30:37-42.

Gampe N., Javid A., György Z. (2023) Metabolomic changes of in vitro *Rhodiola rosea* samples after various treatments. 40th Informal Meeting on Mass Spectrometry, 12-15. May, 2025, Budapest, Hungary http://proteomics.ttk.hu/40imms/program/abstract/Po_N_Gampe.pdf

2. Teljes genom és transzkriptom szekvenálás

A svájci Agroscope Intézet Conthey-ban található intézetében korábban azonosítottak természetes populációkból *Rhodiola rosea* egyedeket, eltérő glikozid tartalommal (extrém magas szalidrozyd illetve rozavin tartalmú illetve gyakorlatilag szalidrozyd illetve rozavin mentes egyedeket). Ezeket rendelkezésemre bocsátottak. Mind a négy genotíusból 5-5 egyedről gyűjtöttem rizóma és levél mintákat. A partner gyűjteményében lévő egyedek hatóanyagtartalmáról 10 évre visszamenően rendelkezésre állnak adatok, de ellenőrzésképpen a SE Farmakognózia Intézetében is megmértük a feldolgozandó minták hatóanyagtartalmát HPLC-vel. A feljegyzések összhangban álltak a saját mérési eredményekkel: a kiemelkedően magas szalidrozyd tartalmú genotípus szalidrozyd tartalma 2% feletti, a kiemelkedően magas rozavin tartalmú genotípus rozavin tartalma 1% feletti, míg a szalidrozin ill. rozavin mentes típusokban az adott hatóanyag a detektálási szint alatt volt.

Első körben, a szekvenálást végző cég szakértőjével történt megbeszélés alapján, csak egy genom szekvenálást végeztünk el és ehhez egy olyan egyedet választottam, amely mindegyik glikozidot átlagos mennyiségben tartalmazta. A genomi DNS-t levelekből izoláltam CTAB alapú módszerrel. A szekvenálást a SeqOmics cég végezte Illumina Hiseq platformon. A nyers szekvenciák feldolgozását is a SeqOmics cég végezte. Mivel nincs elérhető referencia genom, de novo genom összerakást végeztek, amit későbbi transzkriptom adatok megtámogattak. Transzkriptom szekvenálás több lépésben is történt. Először a svájci növényanyag rizóma mintáiból történt szintén CTAB alapú módszerrel RNS izolálás. A szekvenálások ebben az esetben is Illumina Hiseq platformon történtek. A nyers szekvenciák feldolgozása, valamint a de novo összerakott genomra illesztését is a SeqOmics végezte. A teljes genom szekvenálás során 275 035 405 read készült, amit 67 987 kontigba tudtak rendezni, a kontigok átlagos hossza 2838 bázis. A transzkriptom szekvenálások során 18 377 075, 14 933 103, ill. 16 937 666 read készült, melyekből egy transzkript / génlista került összeállításra, ami nagyjából 120000 tételt tartalmazott. A transzkriptomok összehasonlításakor ugyan találtam nagymértékű expressziós különbséget mutató géneket, de a korábbi munka során azonosított gének nem voltak köztük. Az eredménnyel kiértékeléseket annotált referencia genom hiányában problémát jelentett az „ismeretlen fehérjék” nagy száma. Végül egy blast adatbázist hoztam létre a transzkriptom adatokból és a korábbi munka során azonosított géneket/génrészeket blasztoltam a transzkriptomokra. Ilyen módon mind a hat vizsgálni kívánt génre kaptam eredményt, olyat is ami a transzkriptom adatok blasztolásakor „ismeretlen fehérje” besorolást kapott. Az aril-alkohol dehidrogenáz (AAD) esetében hat izoformát azonosítottunk, melyek közül egyik expressziója sem mutatott eltérést a három vizsgált kemotípus között. Az UDP-glükóz-transzferáz (UDPGT) esetében két gént azonosítottunk, az egyiket négy izoformával, a másikat eggyel. Meglepő módon, bár ezt a gént a szalidrozyd bioszintézis út génjeként azonosítottuk korábban és bizonyítottuk is a szalidrozyd képződésben betöltött funkcióját, mégis a csak rozavint felhalmozó genotípusban volt legnagyobb az expressziója és két izoforma a csak szalidrozyd felhalmozó genotípusban nem is fejeződött ki. Ugyanakkor valószínűleg több más UDPGT gén is van, de mivel rendkívül változatosak egyenlőre csak ezt a már korábban azonosítottat tudtam vizsgálni. A 4-kumarát-CoA ligáz (4CL) esetében összesen 6

gént azonosítottunk, melyek közül egy három, egy másik pedig két izoformával is jelen volt. Ezek közül három mutatott eltérést az expressziójukban a különböző kemotípusok esetén. A fahéjalkohol dehidrogenáz (CAD) esetében egy gént azonosítottunk két izoformával, melyek a csak rozavin felhalmozó kemotípusban jelentősen nagyobb expressziót mutattak. A fahéj CoA redukáz (CCR) esetében három gént találtunk, melyek mindegyike magasabb expressziót mutatott a csak rozavint felhalmozó kemotípusban. Végül a fenilalaninammónia-liáz (PAL) esetében három gén találtunk, egyet négy, egy másikat három és egyet egy izoformával. Ezek közül volt amelyik a csak rozavint felhalmozó kemotípusban és volt amelyik a mind rozavin mind szalidroizidot nagy mértékben felhalmozó kemotípusban jobban expresszáldott mint a másik kettőben. Ebben a vizsgálatban sajnos nem tudtam biztosítani a szükséges három biológiai ismétlést, mert a rizómákból történő RNS kivonás során csak egy-egy egyedből sikerült megfelelő mennyiségű és minőségű RNS-t kinyerni. Ezért a későbbiekben a prekuzorral kezelt in vitro növények transzkriptom analízisét is elvégeztük, ahol volt lehetőség megfelelő ismétlés számot biztosítani.

A referencia genom hiánya illetve a teljes genom szekvenálás során kapott nagy számú kontig jeelentette probléma miatt a tervezett négy kemotípus genom szekvenciájának összehasonlítását nem javasolta a szerződött szekvenáló cég, ezért a további transzkriptom szekvenálások elvégzése mellett long read-es teljes genom szekvenálás elvégzése mellett döntöttünk. Ez utóbbi az iBIO cégnél történt és szintén ők végezték el a de novo genom összeépítését a korábbi Illumina szekvenciákat is felhasználva.

A következő transzkriptom szekvenálás a prekuzor etetési kísérlet során gyűjtött mintákból történt meg. A prekuzor etetés során három prekuzort alkalmaztunk: fahéjaldehidot, fahéjalkoholt és tirozolt 2 mM-os koncentrációban 3 ismétlésben A kezelt in vitro növények gyökeréből és rizómájából RNS-t vontunk ki, majd ismét a SeqOmics cégnél történt az RNS-ek szekvenálása Illumina platformon.

A két tanulmányozott glikozid (rozavinek és szalidroizid) bioszintézisút 6 génjének összesen 30 izoformáját azonosítottuk a transzkriptom szekvenálásból származó szekvenciák közül. Ezekre primereket terveztünk és prekuzor etetésből származó in vitro növények gyökerében vizsgáltuk ezek expresszióját qPCR segítségével. A gyökerek feléből HPLC-vel igazoltuk a kívánt glikozidok termelődését, másik felét folyékony nitrogénbe gyűjtöttük, majd RNS-t vontunk ki belőlük a génexpressziós vizsgálatokhoz és cDNS-t szintetizáltunk. Négy háztartási gént expresszióját ellenőriztük, hogy a legstabilabbat válasszuk referencia génnek.

A fenilalaninammónia-liáz (PAL) génnek 4 izoformáját azonosítottuk korábban. Ugyan az alkalmazott prekuzor a bioszintézis útban már a PAL után van. Mind a 4 izoforma alacsonyabb expressziót mutatott a kontrolhoz képest és a négy izoforma hasonló mértékű expressziót mutatott az egyes kezelésekre adott válaszul. A 4-kumarát-CoA ligáz (4CL) esetében öt izoformát azonosítottunk. Ez az enzim is upstream foglal helyet a prekuzorokhoz képest a bioszintézisútban. Két forma mindkét alkalmazott prekuzor etetés hatására megemelkedett expressziót mutatott. Az egyik a fahéj alkoholra míg a másik a fahéj aldehidre reagált inkább. A másik három izoforma alacsonyabb expressziór értéket mutatott a kontrolhoz képest, de egyikük szignifikánsan nagyobb expresszióval rendelkezett a fahéjaldehid kezelés esetén. A fahéjalkohol dehidrogenáz (CAD) esetében 2 formát azonosítottunk (egyikük esetében egy nagyobb inszerciót találtunk), amik valószínűleg két gént jelentenek és nem egyazon génnek két formáját (ezt a feltevést majd a teljes genom szekvencia elkészültével tudjuk igazolni). CAD gének sok más növényben is részt vesznek a lignin bioszintézisében, de nem tartalmazzák ezt az új szekvenciát amit azonosítottunk, ami azt sugallja, hogy az újonnan azonosított nukleotidszakaszt tartalmazó CAD szerepet játszhat a rozavin bioszintézisében, mivel a rozavinok csak a Rhodiola fajokban szintetizálódnak. Korábbi biotranszformációs kísérletünkben azt mutatták ki, hogy a fahéjaldehid hatékonyan fokozza a rozavinok szintézisét teljes in vitro növényi rendszerben, ezzel szemben a sejtszuspenziós tenyészetek azt mutatták,

hogy a fahéjalkohol a hatékonyabb. A génexpressziós vizsgálatok mindkét prekursor esetén kis mértékű génexpresszió növekedést mutattak a kontrolhoz képest mind a két gén(változat) esetén és a fahéjaldehidnak volt nagyobb hatása mindkét esetben.

A fahéj CoA redukáz (CCR) esetében három változatot találtunk. Az egyik izoforma fahéjalkohol prekursor hatására szignifikáns növekedést mutatott nem csak a kontrolhoz képest de a fahéjaldehid kezeléshez képest is. A másik két forma viszont egyértelmű downregulációt mutatott.

A fahéjalkohol glikolizációjáért feltehetően egy UDP-glükóz-transzferáz a felelős. Több UDP-GT gént is azonosítottunk, majd vizsgáltuk expressziójukat a prekursor kezelés hatására. Az 5 változatból egy esetben jelentős upregulációt találtunk fahéjalkohol kezelés hatására.

Két arabinoz-traszferázt azonosítottunk és vizsgáltunk, amiknek potenciálisan szerepük lehet a rozavin illetve rozarin képződésében. Mindekettő esetében a rozavinhez arabinóz molekula kapcsolódik. Mindkét változat downregulált volt a kontrolhoz képest a prekursor kezelés után, így feltehetőleg nem ezek vesznek részt a rozavinek kialakításában.

Az eredmények megerősítésére elvégeztük a génexpressziós vizsgálatokat a Svájcban származó három eltérő kemotípusú egyedről származó rizóma mintákon is. A három kemotípus közül az M típus magas szalidroزيد és magas rozavin tartalmú, a P típus nem tartalmaz szalidroزيدot csak rozavineket, míg az N típus csak szalidroزيدot tartalmaz és a rozavinek hiányoznak belőle. A négy PAL gén közül kettő az M típus esetében jóval nagyon expressziót mutatott, míg másik kettő a P típus esetében mutatott nagyobb expressziót. A 4CL esetében öt formát vizsgáltunk, melyek közül egy nem mutatott különbséget a kemotípusok között, egy az N típusban, kettő másik a P típusban mutatott megnövekedett expressziót míg a negyedik a P típusban downregulált volt a másik két típushoz képest. A három vizsgált CCR közül mindhárom változat másik kemotípusban mutatott kiemelkedően magasabb expressziót. Az UDPGT-k közül az egyik egyáltalán nem expresszált az N típusban, ami megerősíti ennek a változatnak a szerepét a rozavinek képződésében. Érdekes módon a mindkét CAD gén kiemelkedően magas expressziót mutatott az N típusban, annak ellenére, hogy ebben típusban alig vannak rozavinek. A rendelkezésre álló teljes genom szekvenciában IGV program segítségével megkerestük a pályázat során azonosított 30 szekvenciát. A munka utolsó szakaszában, jelenleg leírjuk az egyes gének szerkezetét, exon-intron struktúráját, esetlegesen a promóter régió alapján megvizsgáljuk milyen transzkripciós faktorok vesznek részt a gén működtetésében. Ezekből az eredményekből a kézirat jelenleg készül, szeretnénk még idén beküldeni publikálásra a kéziratot.

A korábbi munka eredményeként a pályázati idő alatt jelent meg két Q1-es publikáció, melyek a pályázat tematikájába illeszkednek. A Plant Cell, Tissue and Organ Culture c. folyóiratban megjelent cikk *Rhodiola rosea* kallusz kultúrákkal végzett biotranszformációs kísérletek eredményéről számol be, ami közvetlenül megalapozta a jelen pályázatban végzett gyökér kultúrákkal végzett biotranszformációs kísérleteket. Az International Journal of Biological Macromolecules c. lapban megjelent cikk pedig egy korábban még nem azonosított UDP-glükóztranszferáz gén azonosítását ismerteti, melynek szerepe van az in vitro kultúrák biotranszformáció eredményeként képződött szalidroزيد termelésében.

Az eredményeket bemutató publikációk:

Mirmazloun, I., Kiss, A., Ladányi, M., György, Z. (2019) Production of Cinnamyl Alcohol Glycosides by Biotransformation in Roseroot Callus Cells. Plant Cell, Tissue and Organ Culture in press IF 2,200, Q1

Mirmazloun, I., Ladányi, M., Beinrohr, L., Kiss-Bába, E., Kiss, A., György, Z. (2019) Identification of a novel UDP- glycosyltransferase gene from *Rhodiola rosea* and its expression

during biotransformation of upstream precursors in callus culture. International Journal of Biological Macromolecules, 136:847-858. IF 4,784, Q1

Javid, A., György, Z. (2021) Expression of genes involved in glycoside biosynthetic pathway in *Rhodiola Rosea* L., Összefoglaló kötet, XXVII. Növénynevelési Tudományos Napok, online, p. 61.

Javid, A., György, Z. (2023) Unraveling the cinnamyl alcohol glycoside biosynthesis pathway in three *Rhodiola* species through in silico RNA seq analysis, Összefoglaló kötet, XXIX. Növénynevelési Tudományos Napok, Martonvásár, pp.129-134.

ELTÉRÉSEK INDOKLÁSA

2022 folyamán kérvényeztem a pályázat futam idejének meghosszabbítását, mivel a Covid járvány miatti lezárások illetve az egyetemi átalakulás (SZIE - MATE) nagyban akadályozták a rendelkezésre álló összeg elköltését, illetve a tervezett vizsgálatok elvégzését. A pályázati munkatervben előirányzott célkitűzések megvalósultak ha nem is az eredetileg tervezett módon vagy közel vannak a megvalósuláshoz, a pályázat szakmailag sikeresen zárul. A költségtervtől néhány eltérésre sor került. Egy tervezett konferencia részvétel (USA) sajnos elmaradt 2021-ben a Covid járvány és utazási megszorítások miatt. Egy másik konferencia részvétel is meghiúsult 2024-ben, mivel azt a szervezők lemondták (elhalasztották egy évvel). Az így felszabaduló összeget készlet beszerzésre és egyéb dologi kiadásokra csoportosítottuk át.

ÉRTÉKMÉRŐK

A pályázati munka eredményeiből összesen 8 publikáció született. Ezek között 3 impakt faktoros folyóiratcikk (kumulatív IF= 10,4), 1 nem impakt faktoros folyóiratban megjelent cikk, 3 konferencia-összefoglaló és 1 teljes szövegű konferencia-kiadvány. Egy benyújtott kéziratot sajnos elutasítottak, ez kiegészítő vizsgálatokat igényel. A transzkriptom szekvenálás és az alapján végzett génexpressziós vizsgálatok eredményeit bemutató kézirat jelenleg készül.