

Молекулярната биология в България се зароди в БАН

Иван Иванов

Като нова наука, тя възниква на границата на *биохимията* с *генетиката*. До 40-те години на миналия век двете науки се развиват независимо една от друга. Биохимията изучава

обмяната на веществата, белтъците и нуклеиновите киселини, а генетиката – законите на наследствеността. Едва през 40-те години става ясно, че за биосинтезата на белтъци са необходими нуклеинови киселини, а за нуклеиновите киселини – белтъци. Нещо повече, доказва се, че именно нуклеиновите киселини съдържат информацията, необходима за синтез на белтъци, която се онаследява. С други думи, наследствените признаци са пряко или косвено свързани с присъствието или отсъствието на определени белтъци. Така въображаемото понятие *ген* вече придобива материален израз и се отъждествява с фрагмент от ДНК. В резултат на тези открития през 40-те години биохимията и генетиката намират допирни точки и стават родители на новата наука *молекулярна биология*. Молекулярната биология обаче далеч не е механичен сбор от двете родителски науки, а нова натурфилософия, разглеждаща единицата на живота (вирус или клетка) комплексно, като единна био-

Молекулярната биология е пример за интердисциплинарна наука, за която са необходими знания от областта на биологията, генетиката, биохимията, химията, физиката и дори математиката.

логично-информационна система.

Историята на молекулярната биология в България не прави изключение от тази в другите страни. Тя също води началото си от двете природни науки биохимия и генетика. Разликата е тази, че докато в западния свят молекулярната биология тръгва от университетите, в България тя се заражда в БАН. У нас неин основател е акад. Румен Цанев (1922 – 2008 г.). Още като студент по медицина в Софийския университет „Св. Кл. Охридски“ той се увлича по биохимията и създава първия *кръжок по биохимия* в България. Негова настолна книга става „*Какво е животът?*“ от световноизвестния квантов физик и нобелов лауреат Ервин Шрьодингер (Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger), която запалва стотици будни природоизпитатели от цял свят, интересуващи се от въпросите за молекулната същност на живота. Мнозина от тях посвещават живота си на молекулярната биология и впоследствие стават Нобелови лауреати.

Румен Цанев завършва медицина през 1946 г. и същата година е назначен за асистент в новосъздадения Институт по приложна биология и развитие на организмите, чийто директор е световно-

природа бр. 4, 2014 г.

известният генетик акад. Дончо Костов. Там той организира и ръководи „Лаборатория по цитология“. След смъртта на Д. Костов Р. Цанев работи като младши научен сътрудник и ръководител на секция „Цитология и цитохимия“ в обединения Институт по обща биология, чийто директор е друг световноизвестен български учен – акад. Методи Попов. Хабилитира се през 1954 г., а през 1960 г. секцията му прераства в Централна биохимична лаборатория (ЦБХЛ) при БАН, на която става директор. През 1964 г. е избран за професор и чете лекции в Биологическия факултет на СУ, където въвежда лекционните курсове „Молекулярна биология“ и „Молекулни основи на ембрионалното развитие“. През 1972 г. ЦБХЛ прераства в Институт по биохимия, който през 1977 г. е преименуван в Институт по молекулярна биология (ИМБ). Румен Цанев остава директор на ИМБ до своето пенсиониране през 1994 г. След неговата смърт през 2008 г. ИМБ отново е преименуван в ИМБ „Академик Румен Цанев“. За своите заслуги към науката Р. Цанев е избран за член-кореспондент на БАН (1974 г.), академик (1979 г.), чуждестранен член на няколко академии на науките и е удостоен с най-високото за онова време държавно отличие – Димитровска награда.

Интересът на акад. Цанев към нуклеиновите киселини се проявява от самото начало на неговата дейност, но възможностите му за активно участие в новото научно направление са ограничени, до голяма степен по политически причини. Ретроградно влияние на Лисенко върху биологичните науки у нас е много силно и изборът на научна тематика в тази област далеч не е само въпрос



Акад. Румен Цанев

у нас след 1970 г., се срещат изрази като „Учението за ДНК развращава младежта“. Именно това принуждава г-р Цанев да възприеме в онова трудно време компромисен вариант – да изследва РНК вместо ДНК. Като химично съединение РНК е също нуклеинова киселина и участва в преноса на генетичната информация от ДНК към белтъците, но за разлика от ДНК не е анатемосана (вероятно поради невежество) от идеолозите на науката.

В изследването на РНК Р. Цанев се включва с „летящ старт“. Съвместно със своите сътрудници Д. Стайнов (физик, впоследствие емигрант в Англия, понастоящем покойник)



Акад. Александър Опарин (вляво) и Р. Цанев (1956 г.)



To Romanian Teachers with the best wishes Feb. HELENA HANIEK
Michael Bonetella
Karel Smetana
Egon Hladky
M. Maramba
George Jordan
Robert Tupper
E. Paoletti
Uli Schuler
Prof. Dr. P. Vane
Prof. Dr. G. Sauer

IX Международен работен семинар по ядръцето (1985 г.)

и г-р Георги Марков (медик, професор, сега на 90 години), той разработва оригинален метод за електрофоретично фракционирание на РНК в агарен гел. Методът разкрива големи възможности за изучаване на молекулната хетерогенност на РНК и спомага за изясняване на динамиката на нейния биосинтез във фазите на ембрионално развитие и туморообразуването. Методът е въведен в много световни лаборатории, с което младата българска молекулярнобиологична

школа бързо добива известност. Години по-късно, заменяйки агара с агароза (пречистен продукт на агара), същият метод е адаптиран за фракционирание на ДНК и днес той е незаменим за всяка лаборатория по молекулярна биология.

Непосредствено след основаването ѝ към ЦБХЛ се присъединяват и други млади ентузиастични като Георги Савев (медик, починал на 31-годишна възраст), Асен Хагжиолов-младши (медик, академик, 1930 – 1996 г.), Георги Десев (химик, емигрира в САЩ през 80-те години), Белчо Белев (биолог, доцент, понастоящем пенсионер) и др., които създават свои изследователски групи и секции в ИМБ.

След разчупване на ледовете през 70-те години българските молекулярни биолози вече могат да се насочат директно към същинския носител на генетичната информация – ДНК и нейния комплекс с протеините. В клетките на висшите организми, в това число и човека, ДНК не е свободна (както при бактериите), а съществува под формата на нуклеопротеинов комплекс в клетъчното



От ляво надясно: Д. Стайнов и Р. Цанев (1995 г.)

ядро (наречен *хроматин*), който се организира под формата на *хромозоми* по време на клетъчното деление. От двата обекта за изследване г-р Цанев избира за себе си хроматина, а на г-р Г. Марков остава ДНК. Основната цел на изследванията е да се хвърли повече светлина върху молекулните основи на човешките болести и в частност на туморогенезата. Но тъй като процесите са сложни, а науката е млада, за постигането на целта са необходими задълбочени фундаментални изследвания. Това за дълго време създаде впечатлението, че молекулярната биология е чисто фундаментална наука, която няма пряка връзка с практиката.

В края на 60-те и началото на 70-те години в изследването на хроматина се включва и Георги Русев (химик, член-кореспондент от 2004 г.), който заедно с акад. Цанев доказва полуконсервативния механизъм за репликация на хроматина. Съгласно този модел по време на клетъчното деление старите хистони (базични белтъци в хроматина) остават свързани с майчината верига на ДНК, а новосинтезираните – с новата. Тези изследвания са широко цитирани в световната литература и са отразени в редица учебници по молекулярна биология. Високо оценени са и изследванията свързани с движението (слайдинга) на нуклеозомите по време на репликацията на хроматина.

През 70-те години в изследванията върху хроматина се включва и Илия Пашев (медик, академик от 2008 г.), който заедно със Стефан Димитров (физик, професор в Гренобъл, чуждестранен член на БАН от 2012 г.) и Димитър Ангелов (физик, работещ в Гренобъл) разработват оригинален метод за лазерно зашиване на ядрени белтъци към ДНК. Този метод им дава възможност да изследват с голяма точност локализацията на ядрените белтъци при различни функционални състояния на клетката и да изследват взаимодействието им както с ДНК, така и помежду им.

Акад. Цанев беше не само добър експериментатор, но имаше и подчертана склонност към теоретични изследвания. Последното в съчетание с голямата му любов към математиката и компютри-

те му позволи да разработи съвместно с известния български математик акад. Благовест Сенгов едни от първите математически модели на клетъчната диференциация. Оригиналното мислене на двамата учени ги довежда до заключението, че само генетичната информация, заложена в молекулите на ДНК, не е достатъчна за осъществяване на клетъчната специализация по време на ембрионалното развитие. Те допускат, че освен нея клетката притежава и друга информация, указваща кои точно гени да работят и кои да останат неактивни в отделните клетъчни типове, както и че наборът от работещи гени за всеки клетъчен тип е различен и тъканно специфичен. Подобна информация не е нужна на бактериите, тъй като при тях липсва клетъчна специализация (диференцировка). Тази нова, хипотетична информация е наречена *епигенетична*. Авторите



Акад. Асен Хаджиолов



Проф. Георги Марков



Акад. Илия Пашев

е наречена *епигенетична*. Авторите



Иван Иванов е молекулярен биолог, чл.-кореспондент на БАН (2004), професор (1990), доктор на биологичните науки (1989), зам.-директор на Института по молекулярна биология (1999 – 2003) и негов директор (2003 – 2005). Разработва технология за производство на човешки гама-интерферон, на чиято база са създадени два оригинални лекарствени препарата (Gammapheron и Vrofgel) за лечение на очни и кожни вирусни инфекции.

допускат, че тя е заложена в структурата на хроматина и по-точно в подреждането на хистоните в него, които формират своеобразен „хистонов код“. Въпреки че епигенетичната информация се унаследява, тя подлежи на промяна под действие на фактори от околната среда. В началото на 70-те години те публикуват първия компютърен модел на клетъчната диференцировка, който задоволително обяснява и канцерогенезата (процес, наподобяващ клетъчна дедиференциация). За този успех двамата учени са удостоени с Димитровска награда и са избрани за академици. С теоретичните разработки на Цанев и Сенгов беше поставено началото и на още една научна област в България – *биоматематиката* и *биоинформатиката*.

В допълнение на казаното ще добавя само, че хипотезата за епигенетичния код не беше широко възприета от научната общност през миналия век. Тя се възроди

отново след 2000-ата година, когато беше дешифриран човешкият геном и се появи новата наука *епигеномика*. Епигеномиката изучава механизмите на записване, предаване и изменчивост на епигенетичната информация. За да илюстрираме нейното значение и биологичен смисъл, ще кажем само, че и малки разлики в епигенетичната информация могат да доведат до големи разлики в здравния статус на еднородните близнаци, които в генетично отношение са идентични.

Изследванията върху ДНК в ИМБ започнаха в началото на 70-те години в ръководената от г-р Г. Марков секция „Молекулярна цитология“. Дватамата с Иван Иванов (химик, член-кореспондент от 2004 г.) въвеждат и разработват оригинални методи за изследване на ДНК, с които бързо се вписват в неговия по това време ДНК общество. Въпреки че изследванията започват с особено актуалните по това време физикохимични анализи на ДНК, те скоро поемат курс към изучаване на структурата на индивидуални ДНК последователности, химичен синтез на гени и генното инженерство. В началото на 80-те години генното инженерство показва, че молекулярната биология е не само фундаментална наука, но може да бъде и производствена сила. По това време възникнаха и първите генно-инженерни компании в света, които в развитите страни бързо привлякоха инвеститори и им върнаха дивиденди за стотици милиарди долари. Това, разбира се, не се случи в България, но пък и не попречи на ИМБ да разработи първите за нашата страна генно-инженерни технологии за производство на рекомбинантни човешки биологично активни протеини. Някои от тях, като човешкия гама-интерферон, преминаха пълни клинични изпитания и бяха регистрирани за употреба у нас.

Изследванията в ИМБ през 70 – 80-те години далеч не се свеждат само до ДНК и хроматин. Дори и след трансформирането на ЦБХЛ в институт работата върху РНК продължи, главно под ръководството на акад. А. Хаджиолов-младши. Съвместно със своите сътрудници Марияна Дабева (медиц,

професор, емигрант в САЩ), Пенчо Венков (медик, професор), Николай Николаев (биолог, професор, сега покойник) и др. той се насочи към изучаване на биосинтезата на рибозомите и публикува серия високо цитирани статии, монографии и учебници.

Неразделна част от историята, еволюцията и славата на ИМБ са и две други звена, появили се още при неговото създаване. Едното от тях се ръководи от чл.-кор. Александър Спасов, преподавател по медицинска химия на цяла плеяда български medici, завършили Медицинския институт (сега Медицински университет) в София, а другото – от доайена на българската биохимия – проф. Тодор Николов.

Ръководената от Ал. Спасов и Е. Головински секция в ИМБ беше създадена по идея на Р. Цанев главно като звено за разработване на важни за медицината и в частност за онкологията практически задачи. Като най-съществена от тях бих посочил оригиналната технология/метод за получаване на „цис-платина“, защитена с международен патент и внедрена във „Фармахим“.

Ал. Спасов заедно със своя млад сътрудник Евгени Головински (химик, академик от 1997 г.) разработва редица нови методи за получаване на биологично активни органични вещества, чиито биохимични механизми на действие са изследвани от Е. Головински и неговите ученици. Публикациите на учителя и ученика са добре познати извън пределите на страната и са намерили отражение в редица световноизвестни учебници и справочници по химия. Двете структурни звена (на член-кор. А. Спасов и на проф. Т. Николов) подготвиха талантливи експериментатори, без които и дейността на тези, които се наричахме „молекулярни биолози“, не би била същата. Впоследствие в ръководената вече от Е. Головински секция „Молекулен дизайн и биохимична фармакология“ се разви и утвърди и тематика, насочена към фармакобиохимията – свързана предимно с инхибиторите (най-вече антиметаболитите) на обмяната на нуклеиновите киселини. Трудовете в тази област получиха заслужено признание, а монографията на Е. Головински „Биохимия



Проф. Ал. Спасов (вляво) и Е. Головински

на антиметаболитите“, издадена в Германия, претърпя две издания.

В моя разказ си позволих да спомена имената на по-старите служители от ИМБ, които имаха решаваща роля за утвърждаването на неговата проблематика, научна стратегия и административно ръководство, но нямам право да пропусна имената на тези, които поеха щафетата, като проф. Бойка Аначкова, проф. Евдокия Пашева, проф. Румяна Миронова, проф. Вера Максимова, доц. Георги Милошев, доц. Геновева Начева, доц. Маргарита Апостолова, доц. Тамара Пайпнова и др.

Мрачен период в историята на ИМБ, както и на цялата българска молекулярна биология, бяха годините след 1990 г. Тогава българската наука беше оставена без финансов ресурс и това принуди стотици талантливи и добре подготвени специалисти да потърсят поле за изява в чужбина. Без усилие те го намериха, защото, за разлика от България, това бяха златните години за молекулярната биология в света, когато специалистите жадно се поглъщаха. През първите години след 1990-а ИМБ загуби над 100 души от своите кадри в млада и средна възраст, което остави дълбока следа в неговата съдба. Всички те бяха добре приети в най-престижните световни университети и изследователски центрове. Със своите имена и прекрасни публикации те продължават и досега да славят ИМБ пред света, макар че техните адреси

вече са други. Тук трябва да спомена имената на Стефан Димитров и Стефан Нончев (и двамата професори в Гренобъл), Мария Спасова (САЩ), Мариана Дабева (САЩ), Ирина Цанева (Великобритания), Недялка Маркова (САЩ), Любен Мареков (САЩ), Константин Чупев (САЩ), Димчо Бъчваров (Канада), Георги Виденов (Германия), Сотир Захариев (Италия) и др.

Четейки историята на българската молекулярна биология, не може да не ни направи впечатление, че за разлика от много други (главно класически) науки, тя води началото си не от университета, а от БАН. Една от причините за това е нейната интердисциплинарност. Като правило нашите университетски преподаватели дълго време робуваха на консервативното схващане, че основните науки трябва да останат „чисти“ и всяка наука трябва да се развива в своята собствена черупка. Молекулярната биология пречупи тези догми. В това отношение акад. Цанев е истински новатор. Той отвори вратите на ИМБ широко за всеки, който се интересува от същността на живота, независимо от неговата университетска специалност. Затова в ИМБ и досега работят рамо до рамо биолози, лекари, химици, физици, инженери, агрономи и др. Р. Цанев не се интересувахе и от политическата принадлежност на своите служители, с което ИМБ също правеше изключение. При подбора на кадри той имаше прости критерии – любов към науката, съобразителност, интелигентност, честност, сръчност, владеене на английски език и способност за работа в колектив.

Въпреки че ИМБ е структурно звено на БАН, на национално ниво той никога не е бил затворена структура. Вратите на ИМБ винаги са били широко отворени за всеки, който се интересува от молекулярната биология. Така той се превърна в национален център за разпространение на знания в новата научна област, благодарение на което молекулярната биология бързо достигна до българските университети. За това, разбира се, спомогнаха и отворените врати на университетите,

които охотно приемаха водещите специалисти от ИМБ да четат лекции на техните студенти и преподаватели.

От трите основни тематични направления, които се разработваха в ИМБ (ДНК, РНК и хроматин), най-бързо намериха почва извън неговите предели изследванията в областта на ДНК. В Медицинския университет – София те бяха пренесени от проф. Люба Калайджиева (медици, емигрирала в Австралия през 80-те години) и продължени след нея от проф. Иво Кременски и проф. Драга Тончева. В Института по криминалистика към МВР пък ДНК анализът беше въведен от г-р Иван Иванов, с помощта и съдействието на проф. Г. Марков и чл.-кор. И. Иванов.

През 80-те години на миналия век, независимо от ИМБ, профилирани изследвания по молекулярна биология в областта на растителните биотехнологии се провеждат в Агробιοинститута към ССА под ръководството на акад. Атанас Атанасов.

В края на 90-те години на XX в. и началото на новия век в страната ни (независимо от ИМБ) възникнаха редица изследователски центрове по молекулярна биология и в частност на молекулярната генетика, от които трябва да споменем МУ – София (Център по молекулярна медицина), МУ – Варна (Лаборатория по нутригеномика), ТУ – Ст. Загора (Катедри „Биохимия“ и „Биология, имунология и молекулярна генетика“), ПУ „П. Хилендарски“ (Катедра „Молекулярна биология“), ИГФР при БАН и др.

За успокоение на младите българи, които обичат молекулярната биология, трябва да кажем, че условията за работа у нас в тази престижна област, макар и бавно, започват да се подобряват. Това важи най-вече за университетските, които през последното десетилетие получиха приоритетно финансиране, но модернизирани на изследователската база се наблюдава и в ИМБ. Оптимистите смятат, че подобряването на материалната база и научния климат в звената, работещи в областта на молекулярната биология у нас, ще спомогне за връщането на поне част от нашите специалисти от чужбина, докато са все още в активна възраст.

Йотци продължава да разкрива тайните си

В предишни броеве на нашето списание ви информирахме, уважаеми читатели, за легендарния леген човек Йотци, чиято мумия бе открита през 1991 г. в ледниците на австрийските Алпи в долината Йотцал (Южен Тирол) на височина около 3200 м. н.в. (*Природа*, бр. 3/2013). Йотци е живял преди около 5300 години, но тялото и дрехите му са напълно запазени, което позволи да се направят по-късно молекулярно-генетични изследвания на неговата ДНК и да се установи, че понастоящем на територията на Австрия живеят 17 неговни родственици, съхранили в себе си част от гените на Йотци (*Природа*, бр. 2/2014).

Мумията на Йотци се съхранява днес в Института за мумиите на Европейската академия (EURAC) в гр. Болцано (Италия) и върху нея продължават да се извършват изследвания с цел получаване на повече информация за неговия живот и бит, за здравословните му проблеми, за генетичната му характеристика и разпространението на неговите потомци и извън пределите на днешна Австрия. Една от последните новини за Йотци е откриването в остатъци от неговни тъкани на микроскопичен едноклетъчен организъм, който и понастоящем причинява заболяване на съвременния човек и животните, подобно на пародонит и гингивит. Откритието е направено от колектив от учени от EURAC и от университета във Виена (Австрия). Те открили и идентифицирали намерения едноклетъчен паразит на Йотци като *Treponema denticola*, която в класификацията на организмовия свят се отнася към типа на Спирохетите (*Spirochaetes*) от царството на Бак-



териите (*Bacteria*). Трепонема дентикола е грам-отрицателна, анаеробна, силно подвижна протеолитична спирохета, която причинява остро периодонтално заболяване и е близка в систематично отношение до причинителя на сифилиса при човека – *Treponema pallidum subsp. pallidum*.

Периодонталното заболяване е често срещано и при съвременния човек, а по данни от Световната здравна организация от него боледуват около 15 % от хората в света.

Молекулярно-биологичните изследвания на тъкани на Йотци показали също, че в него съществува и друг вид – „нечовешка“ ДНК (non human DNA), с неясен произход. Според проф. Томас Рател (Thomas Ratzel) от Института по микробиология и екосистемни науки на Виенския университет тази чужда ДНК вероятно е смес от ДНК на различни бактерии, които са живели във вътрешните органи или по тялото на Йотци. Възможно е също някои от тях да са причинявали и други заболявания на Йотци и неговите съвременници. Досега е установено, че той вероятно е имал и непоносимост към лактоза. Открити са и бактерии, близки до бактериите от род *Clostridia*, проучванията върху които продължават.

Още какви тайни ще разкрие Йотци за себе си и своите съвременници от преди 5000 години предстои да научим, защо той се оказва засега един от най-запазените наши предшественици от онази епоха и продължава да е обект на всеотрядни изследвания от различни специалисти.

По "Science Daily"