

# КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ

Георги Н. Чалдъков



# **КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ**

Учебник за студенти по медицина, дентална медицина и биология

*На паметта на родителите, вуйчо Гошо и учителите ми*

*На Антоанета, Никифор, Николай и приятелите - с уважение и обич*

# **КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ**

Учебник за студенти  
по медицина, дентална медицина  
и биология

**Георги Н. Чалгъков**

Медицински университет, Варна

Варна, 2014

КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ. Учебник за студенти по медицина, дентална медицина и биология  
© Георги Ников Чалгъков

Второ преработено, разширено и допълнено издание

© 2014 Медицински университет - Варна

Никаква част от това издание не може да бъде възпроизвеждана и разпространявана по какъвто и да е начин и под каквато и да е форма, електронна или механична, включително фотокопиране, записване, сканиране и публикуване в Интернет, без писменото разрешение на издателството на Медицински университет - Варна.

ISBN 978-619-7137-37-8

# СЪДЪРЖАНИЕ

Благодарности	1
Предисловие	3
Съкращения - български език	5
Съкращения - английски език	7
<b>Раздел 1. ВЪВЕДЕНИЕ</b>	9
КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ: КАКВО ИЗУЧАВА И ЗАЩО ГО ИЗУЧАВА?	11
109 281 : 365 = 299. Българската песен на козата	14
КОИ И КАК ПРОУЧВАТ ЖИВОТА НА КЛЕТКИТЕ	15
Ome sweet ome	15
КЛЕТКАТА И ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНИЯТ МАТРИКС СА ОСНОВНА ЕДИНИЦА НА ЖИВОТ НА МНОГОКЛЕТЪЧНИТЕ ОРГАНИЗМИ	17
<b>Раздел 2. КЛЕТЪЧНА ТЕРМИНОЛОГИЯ (БИОЛИНГВИСТИКА)</b>	20
ВЪВЕДЕНИЕ	20
Термини за клетъчни структури	21
Термини за матриксни структури	22
Топологични термини	22
Термини за молекули	23
Функционални термини	25
<b>БИОМОЛЕКУЛИ</b>	26
Примери за дезоксирибонуклеинова киселина	26
Кратка история на гените	29
Музиката на ДНК	29
СНИП	30
Гени и мими	30
Примери за рибонуклеинови киселини	31
Примери за протеини	32
Протеините имат описателни имена	34
Инверсин	36
<i>REPETITIO EST MATER STUDIORUM</i>	36
<b>Раздел 3. КЛЕТКИ</b>	37
ИМЕНА НА КЛЕТКИТЕ	38
КЛЕТКИТЕ СЕ ИЗСЛЕДВАТ С МИКРОСКОПСКИ МЕТОДИ	40
КЛЕТЪЧНИ ПРОТЕИНИ	41

Macromolecular crowding	42
Протеини - обща класификация	42
Цитокини и клетъчни растежни фактори	45
Урок по евристика: Notage to RLM	46
ПРОТЕИНИТЕ ЖИВЕЯТ ВЪВ ФАМИЛИИ	48
Примери за протеинови фамилии	48
СТРУКТУРНИ И РЕГУЛАТОРНИ ПРОТЕИНИ	49
Клетъчните протеини имат три основни свойства	49
Протеините имат свързващи места (binding sites)	50
Структурни (морфогенни) протеини	53
Регулаторни (ефекторни) протеини	53
Scaffold proteins (скафолду)	55
КЛЕТЪЧНИ ЛИПИДИ	55
Примери за липиди	56
КЛЕТЪЧНИ ОРГАНЕЛИ - КЛАСИФИКАЦИЯ	58
Въведение	58
Класификация на клетъчните органели	59
АДХЕЗИЗОМИ: НЕФРАКТАЛНИ ПЛАЗМАЛЕМАЛНО-ЦИТОСКЕЛЕТНИ ОРГАНЕЛИ	72
Други нефрактални плазмалемално-цитоскелетни структури	72
КЛЕТЪЧНАТА БИОЛОГИЯ ИМА РАЗЛИЧНИ ОБЛАСТИ НА ПРОУЧАВАНЕ	77
Knockout mice-1	78
Knockout mice-2	79
МСФ-БПТ	80
Имената и постиженията на учителите	80
ИНТЕРЦЕЛУЛАРНАТА СИГНАЛИЗАЦИЯ Е СЪРЦЕВИНАТА НА КЛЕТЪЧНИЯ ЖИВОТ	84
Ендокринна, паракринна, автокринна и юкстакринна сигнализация	84
ЛИГАНДИ И РЕЦЕПТОРИ: РЕЦЕПТОР-МЕДИИРАНА СИГНАЛНА ТРАНСДУКЦИЯ	85
Up-регулация и down-регулация на рецептори	86
Плазмалемални рецептори	86
Рецептори на удоволствието	89
ЛИГАНДИ И РЕЦЕПТОРИ: РЕЦЕПТОР-МЕДИИРАНА ЕНДОЦИТОЗА	89
Мултивезикуларни тела и лизозоми: hub structures на ендоцитоза и секреция	91
Ацидифициране на кухините на мембраноограничени органели: Вакуоларна $H^+$ -АТФаза	91
Рецептор-медирана ендоцитоза на LDL	92
Рецептор-медирана ендоцитоза на вируси	94
ЦЕНТРАЛНИ ПРОТЕИНИ (HUB PROTEINS)	96
БИОМОРФОГЕНЕН ПРИНЦИП I: МЕМБРАННА КОМПАРТМЕНТАЦИЯ	96

Биологично значение на мембранната компартментация	99
БИОМОРФОГЕНЕН ПРИНЦИП II: МЕМБРАННА ФРАКТАЛИЗАЦИЯ	101
БИОМОРФОГЕНЕН ПРИНЦИП III: МЕМБРАННО ОТДЕЛЯНЕ И СЛИВАНЕ (ФИЗИЯ И ФУЗИЯ)	103
Вътреклетъчни мембранни потоци	103
МИТОХОНДРИИ	106
МСФ-БПТ на митохондри	106
ЛИЗОЗОМИ	110
Лизозомогенезата е рецептор-медиран процес	110
Всички ендоцитозни пътища водят в лизозомите	114
Пиноцитоза, потоцитоза, трансцитоза, трогоцитоза	118
Фагоцитоза: автофагия и хетерофагия	120
ЛИПОЗОМИ	124
ЦИТОСКЕЛЕТОН	126
Въведение	126
АКТИНОВИ ФИЛАМЕНТИ	127
Молекули, които изграждат актиновите филаменти	127
Плазмалемално-актинови фракталозоми	136
Плазмалемално-актинови адхезиозоми	136
ИНТЕРМЕДИЕРНИ ФИЛАМЕНТИ	137
Молекули, които изграждат интермедиерните филаменти	137
Плазмалемално-кератинови адхезиозоми	139
Кератинопатии	139
Ламинопатии	140
МИКРОТУБУЛИ	140
Молекули, които изграждат микротубулите	140
Плазмалемално-микротубулни фракталозоми	141
Цилиогенеза	143
Цилиарни дискинезии и цилиопатии	143
БИОМОРФОГЕНЕН ПРИНЦИП IV: АСЕМБЛИРАНЕ И ДЕЗАСЕМБЛИРАНЕ	146
СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ НА ПРОТЕИНИ	149
Синтезът на всички клетъчни протеини започва от свободните полирибозоми	150
Секрецията на протеини се осъществява от гранулиран ендоплазматичен ретикулум, комплекс на Голджи, микротубули и моторни протеини	151
ТЪРНОВЪР И ПОЛУЖИВОТ НА ПРОТЕИНИ	156
ТОПОГЕНЕЗА НА ПРОТЕИНИ	156
Сортиране и насочване на протеини: сигнална хипотеза на Гюнтер Блобел	158
КЛЕТЪЧНИ ФУНКЦИИ	160



Основни клетъчни функции	160
Невротрансмисия и невротрансмитери	166
<b>ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ И ФЕНОТИПНА МОДУЛАЦИЯ</b>	167
Миоцити и въглехидратен метаболизъм	168
Миоцити и хормони	168
Фенотипна модулация	168
<b>КЛЕТЪЧНО ДЕЛЕНЕ И ПРОГРАМИРАНА КЛЕТЪЧНА СМЪРТ</b>	169
Клетъчно делене: митоза, мейоза, неоза	170
Програмирана клетъчна смърт: апоптоза, автофагия, аноуклия, пироптоза	172
Eat me or Do not eat me	174
<b>KISS ЗА КЛЕТЪЧНАТА БИОЛОГИЯ: РЕМОДЕЛИРАНЕ НА МСФ</b>	174
Обратима ковалентна модификация на биомолекули: сърцевина на епигенетичния контрол на клетъчните функции	175
<i>REPETITIO EST MATER STUDIORUM</i>	178
<b>СЪВРЕМЕННИТЕ ЗНАНИЯ ЗА КЛЕТЪЧНАТА БИОЛОГИЯ СА МНОГО, НО ОЩЕ ПОВЕЧЕ СА НЕЙНИТЕ ТАЙНИ</b>	179
<b>ВЪПРОСИ-МИКРОГРАФИИ-ОТГОВОРИ: ПОТОК НА АСОЦИАЦИИ</b>	181
Въведение	181
Въпроси-микрографии-отговори	182
Основни етапи за обработка на тъкани за рутинно изследване със светлинен микроскоп и с TEM	182
Плазмоцитите са антияло-секретиращи клетки	185
Примери за форма и локализация на клетки	189
<b>ЯДРО (NUCLEUS, KARYON)</b>	193
<b>ДНК</b>	195
Синапси: комуникация неврон-неврон и неврон-ефекторна клетка	198
Постсинаптични уплътнения (PSD): мултимолекулни комплекси за рецептори на невротрансмитери	200
Нероните са bona fide секреторни клетки	200
Невроните са полярни клетки	200
Плътните връзки са плазмалемално-актинови адхезиозоми	202
Трипартидни синапси	203
Примери за фонетично сходни, но биологично различни термини	203
Не олимпиади, а нобелиади са престижни за една нация	207
Протеинов секреторен път: ГЕР-Голджи	208
Топогенеза на секреторни протеини (плазмалемални, лизозомни и експортни)	210
Протеинов секреторен път: микротубули и актинови филаменти	211
Стероиден секреторен път: липозоми-митохондри-ГЛЕР	211

Центрозома: майка на всички клетъчни микротубули	214
<b>РАЗДЕЛ 4. ЕКСТРАЦЕЛУЛАРЕН МАТРИКС</b>	220
МАТРИКСНИТЕ МОЛЕКУЛИ СА СЕКРЕТОРНИ ПРОДУКТИ НА КЛЕТКАТА	220
Клетките секретират матриксни макромолекули, от които в екстрацелуларното пространство се образуват матриксните структури	221
Гликопротеини, гликозаминогликани и протеогликани	221
СТРУКТУРИ НА ЕЦМ: ФИБРИ, ФИБРИЛИ, ФИЛАМЕНТИ, ПРОТЕОГЛИКАНОВИ МРЕЖИ И БАЗАЛНА ЛАМИНА	221
Терминология за фибриларни структури	223
ФИБРОБЛАСТИТЕ СА ГЛАВНИТЕ ФИБРОГЕННИ КЛЕТКИ	224
Фибробласти: терминология	225
ОСНОВЕН ФИБРИЛАРЕН ПРОТЕИН НА ЕЦМ Е КОЛАГЕН	225
Характеристика на проколаген тип I и колаген тип I	226
Колагеногенезата има два етапа	227
Болести, дължащи се на нарушена колагеногенеза	230
Инхибирана колагеногенеза	230
Активирана колагеногенеза	230
ЕЛАСТИНОВИ ФИБРИ И ЛАМЕЛИ	231
Еластин	231
Фибрилин	231
Примери за еластогенни клетки	232
Болести с нарушена еластогенеза	233
ПРОТЕОГЛИКАНОВИТЕ МРЕЖИ СА ИЗГРАДЕНИ ОТ АГРЕКАНИ И ХИАЛУРОНОВА КИСЕЛИНА	234
Локализация на протеогликани	237
Локализация на хиалуронова киселина	237
Секреция на протеогликани	237
Хиалуроновата киселина се синтезира в плазмалемата	237
Свойства на протеогликани и хиалуронова киселина	239
ПЕРИЦЕЛУЛАРНИЯТ МАТРИКС НА ХОНДРОЦИТИ Е ИЗГРАДЕН ОТ АГРЕКАНИ И ХИАЛУРОНОВА КИСЕЛИНА, СВЪРЗАНИ С ПЛАЗМАЛЕМАТА	240
Други функции на протеогликани и хиалуронова киселина	241
БАЗАЛНАТА ЛАМИНА Е ИЗГРАДЕНА ОТ ЛАМИНИН, НИДОГЕН, КОЛАГЕН ТИП IV, ПЕРЛЕКАН И ФИБУЛИН	243
Функции на базална и перицелуларна ламина	244
Перицелуларна ламина versus базална ламина	244
Болести с нарушение на базалната ламина	244
БИОМОРФОГЕНЕН ПРИНЦИП V: АСЕМБЛИРАНЕ И ПАКЕТИРАНЕ	244
Колаген тип I-III и колагенни фибрили	246

Еластин, фибрулин и еластинови влакна	246
ОПОЗНАЙТЕ МОЛЕКУЛИТЕ, ЗА ДА РАЗБИРАТЕ СТРУКТУРИТЕ И ФУНКЦИИТЕ НА КЛЕТКИТЕ И МАТРИКСА	247
ТЪРНОВЪРЪТ НА СТРУКТУРИТЕ НА ЕЦМ Е ФУНКЦИЯ НА КЛЕТЪЧНА СЕКРЕЦИЯ И ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНО РАЗГРАЖДАНЕ	247
Разграждането на матрикса е функция на ензими и техните инхибитори	248
Матриксните протеази са серинови, цистеинови и металопроотеази	248
КАЛПАИН И КАЛПАСТАТИН РЕГУЛИРАТ МАТРИКСНАТА ПРОТЕОЛИЗА. КОЙ Е ТАКАШИ МУРАЧИ?	249
ЕЦМ СКЛАДИРА РАСТЕЖНИ ФАКТОРИ И МОДУЛИРА АКТИВНОСТТА ИМ	250
Свързване на растежни фактори с матриксни молекули	250
АДХЕЗИЯ КЛЕТКА-КЛЕТКА И КЛЕТКА-МАТРИКС	252
Адхезията клетка-клетка се медира от КАМ (кадхерини, интегрини и селектини)	252
Примери за кадхерини	253
Адхезията клетка-матрикс се медира от интегрини и матриксни адхезивни молекули	253
ИНТЕГРИНИТЕ СА МАТРИКСНИ РЕЦЕПТОРИ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ АДХЕЗИЯ КЛЕТКА-МАТРИКС	255
Интегрините са хетеродимерни плазмалемални гликопротеини	255
$\beta$ 1-ИНТЕГРИНИ, МАТРИКСНИ ПРОТЕИНИ, АКТИНОВИ ФИЛАМЕНТИ И АКТИН-АСОЦИИРАНИ ПРОТЕИНИ ИЗГРАЖДАТ ФОКАЛНИ АДХЕЗИВНИ КОНТАКТИ	257
$\beta$ 4-ИНТЕГРИНИ И ИНТЕРМЕДИЕРНИ ФИЛАМЕНТИ ИЗГРАЖДАТ ХЕМИДЕЗМОЗОМИ И ОСЪЩЕСТВЯВАТ АДХЕЗИЯ КЛЕТКА-БАЗАЛНА ЛАМИНА	257
Болести с нарушение в структурата на хемидезмозоми	261
МАТРИКСНА БИОЛОГИЯ НА СИНАПСИТЕ	262
ФОКАЛНИТЕ АДХЕЗИВНИ КОНТАКТИ, ЛАМЕЛИПОДИ И ФИЛОПОДИ МЕДИРАТ МИГРАЦИЯТА НА КЛЕТКИ	264
Клетъчна миграция при физиологични и патологични процеси	265
Други примери за клетъчна миграция	266
ИНТЕГРИНИ, СЕЛЕКТИНИ И ИНТРАЦЕЛУЛАРНИ АДХЕЗИВНИ МОЛЕКУЛИ МЕДИРАТ ХОУМИНГ НА ЛЕВКОЦИТИ ПРИ ВЪЗПАЛЕНИЕ	266
Болести от дефицит на КАМ (адхезиопатии)	267
ФОКАЛНИТЕ АДХЕЗИВНИ КОНТАКТИ МЕДИРАТ СИГНАЛИЗАЦИЯТА МАТРИКС-КЛЕТКА (МАТРИЦЕЛУЛАРНИ СИГНАЛОЗОМИ)	268
ИНТЕГРИНИ, МАТРИКСНИ АДХЕЗИВНИ МОЛЕКУЛИ И ХЕМОСТАЗА	268
Хемостазата включва три основни процеса	268
<i>Yin-Yang</i> механизми при кръвосъсирване	269
Хронология и етиология на откриването на endothelium-derived relaxing factor (EDRF)	270
ВЪВЕДЕНИЕ В ТЪКАННАТА БИОЛОГИЯ	270
Преговор на наименования на клетките на епителна тъкан	272

Наименования на клетки на съединителна тъкан	272
Наименования на клетки на мускулна тъкан	275
Наименования на клетки на нервна тъкан	275
<i>REPETITIO EST MATER STUDIORUM</i>	276
<b>Раздел 5. МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА КЛЕТЪЧНИ МОЛЕКУЛИ, СТРУКТУРИ И ФУНКЦИИ</b>	279
АЛБЕРТ КЛОД ПОСТАВЯ ОСНОВИТЕ НА СЪВРЕМЕННАТА КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ	279
НАЛИЧИЕТО НА МЕМБРАНООГРАДЕНИ ОРГАНЕЛИ И ЦИТОСКЕЛЕТНИ СТРУКТУРИ СА ПРИНЦИПНИ ОТКРИТИЯ НА ЕЛЕКТРОННАТА МИКРОСКОПИЯ	279
МИКРОСКОПИТЕ СА ОСНОВНИ ИНСТРУМЕНТИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА КЛЕТКИТЕ И ЕЦМ	281
Микроскопски техники	281
Технически данни за микроскопите	281
ТЪКАНИТЕ СЕ ОБРАБОТВАТ ПО РАЗЛИЧНИ НАЧИНИ И СЕ НАБЛЮДАВАТ СЪС СВЕТЛИНЕН ИЛИ ЕЛЕКТРОНЕН МИКРОСКОП	282
Основни микроскопски методи	282
Основни етапи за обработка на тъкани за рутинно изследване със светлинен микроскоп и с ТЕМ:	282
Имерсионна и инфузионна фиксация	283
СРЕЗИТЕ СЕ ОЦВЕТАВАТ ИЛИ КОНТРАСТИРАТ, ЗА ДА БЪДАТ НАБЛЮДАВАНИ КЛЕТЪЧНИТЕ И МАТРИКСНИТЕ СТРУКТУРИ	284
Начин за оцветяване на парафинови срези (светлинна микроскопия)	284
Начин за контрастиране на ултратънки срези (ТЕМ)	284
КЛЕТЪЧНИТЕ И МАТРИКСНИТЕ СТРУКТУРИ СА БАЗОФИЛНИ, АЦИДОФИЛНИ, АРГИРОФИЛНИ (АРГЕНТОФИЛНИ), ХРОМАФИЛНИ И МЕТАХРОМАТИЧНИ (СВЕТЛИННА МИКРОСКОПИЯ)	285
Базофилни и ацидофилни структури	286
Аргирофилни структури	286
Аргентофилни и хромафилни структури	286
Метахроматични структури	287
Имунни клетки (имуноцити)	288
ЕНЗИМОЦИТОХИМИЧНИТЕ И ИМУНОЦИТОХИМИЧНИТЕ МЕТОДИ ИЗЯВЯВАТ ТОПОЛОГИЯТА НА КЛЕТЪЧНИ И МАТРИКСНИ МОЛЕКУЛИ И СТРУКТУРИ	289
Ензимоцитохимични методи	289
Имуноцитохимични методи	290
Антителата са моноклонални и поликлонални	290
Получаване на моноклонални антитела	291
Имуноцитохимия: терминология	291
ФАРМАКОЛОГИЧЕН ПОДХОД ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА КЛЕТЪЧНИ СТРУКТУРИ И ФУНКЦИИ. ХИМИЧЕСКА ДИСЕКЦИЯ НА КЛЕТЪЧНИ ОРГАНЕЛИ	292
Експериментът на Франц Литц	292
Съвременни изследвания върху клетъчно делене	293

КЛЕТЪЧНИТЕ КУЛТУРИ СА ВАЖЕН ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МЕТОД	293
Начини за култивиране на клетки	294
Предимства и недостатъци на изследванията с клетъчни култури	295
НОКАУТИРАНЕТО НА ГЕНИ Е ВАЖЕН ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МЕТОД	295
CODA (заключителни акорди)	296
ПЪТЯТ НА ЗНАНИЕТО: ОТ НАТРУПВАНЕ ПРЕЗ НЕОФОБИЯ ДО EUREKA	297
Речник и азбучен показател - български гуми	299
Азбучен показател - английски гуми	320
ДЕКАЛОГ НА СТУДЕНТА	322
CURRICULUM VITAE	323

## БЛАГОДАРНОСТИ

Платон се учеше от Сократ, Аристотел – от Платон, Александър Македонски – от Аристотел, Фридрих Ницше – от Ф. М. Достоевски, Карл Юнг – от Зигмунд Фройд, Джордж Паладе – от Алберт Клод, Гюнтер Блобел – от Джордж Паладе, Луиджи Алое – от Рита Леви-Монталчини, Марко Фиоре – от Луиджи Алое, Христо Фотев – от Иван Пейчев, Петя Дубарова – от Христо Фотев... Авторът на Клетъчна биология – от родителите, учителите и приятелите си.

Най-искрена благодарност за многократните разговори и съвместните изследвания в клетъчната биология, без които нямаше да мога да направя този учебник, изказвам на колегите и приятелите ми (Brain-and-Heart Friends – BHF): проф. Михаил Давидов (Хамбург, Германия), доц. Петър Генов, г-р Станислав Янев, проф. Антон Тончев, г-р Данко Георгиев (Питсбърг, Пенсилвания, САЩ), г-р Трифон Червенков, доц. Ружа Панчева, г-р Стоян Стоев, г-р Балю Балеv, г-р Слави Славоv, доц. Коста Костов, г-р Николай Темнялов, доц. Димитър Калев, проф. Джек Стронг (Ню Орлеанс, Луизиана, САЩ), проф. Анна Кагар (Будапеща, Унгария), проф. Луиджи Алое и г-р Марко Фиоре (Рим, Италия), проф. Такаши Фудживара (Шигенобу, Ехиме, Япония), проф. Горана Ранчич и проф. Владмила Божанич (Ниш, Сърбия), проф. Неше Пюнчел (Ескишехир, Турция), проф. Георге Бенга (Клуж-Напока, Румъния), проф. Марсиа Хириарт (Мексико сити, Мексико), г-р Таня Тенкова-Хойзер, доц. Крикор Дикранян и проф. Джон Хойзер (Сейнт Луис, Мисури, САЩ), проф. Иержи Белтовски (Люблин, Полша), проф. Николай Лазаров, доц. Милка Габровска, доц. Ваня Горанова, Маргарита Трошева, проф. Александър Хинев, проф. Надежда Делева, проф. Георги Попов, доц. Мария Желязкова, г-р Вълчо Йорданов, г-р Йорг Грюнвалд (Берлин, Германия), проф. Юкио Ямори (Киото, Япония), проф. Хироши Ямамото (Каназава, Япония), проф. Хема Фрубак (Памплона, Испания), проф. Пепа Атанасова, проф. Ирина Стоянова (Енсхеде, Холандия), проф. Владимир Яковлевич (Крагуевац, Сърбия), проф. Драган Джурич (Белград, Сърбия), доц. Йохан Ренес (Маастрихт, Холандия), доц. Илиян Иванов (Ню Йорк, САЩ), г-р Уилям Морено (Богота, Колумбия), г-р Камен Вълчанов (Кеймбридж, Англия), доц. Уале Сулайман (Ню Орлеанс, Луизиана, САЩ), г-р Боряна Попиванова (Токио, Япония), г-р Юлия Йосифова-Карол (Атланта, Джорджия, САЩ), г-р Галя Маринова (Лаипциг, Германия), г-р Марияна Христова, г-р Веселка Николова, Васил Лаков, Александър Стойчев, г-р Антония Кишева, доц. Пламен Панаџотов, г-р Димитър Костов (Квебек, Канада), г-р Диян Анакиевски, г-р Николай Евтимов, г-р Марин Железов, инж. Магдалена Рагкова и на колегите от библиотеката и Medical University of Varna Press (MUV Press). За предоставените ми микрографии, използвани в учебника, благодарност изказвам на проф. Ясуо Уехара (Шигенобу, Ехиме, Япония), проф. Такаши Фудживара, проф. Джон Хойзер, проф. Джефри Лихтман и г-р Тамил Вайсман (Кеймбридж, Масачузетс, САЩ) и други, посочени при съответните фигури.



## ПРЕДИСЛОВИЕ

*Невероятно е, че съвременните методи на обучение още не са съвсем задушили **святата любознателност**, тъй като това нежно растение изисква освен поощрение, пред всичко свобода – без нея то неизбежно ще загине. Голяма грешка е да мислим, че удоволствието да се наблюдава и търси може да се породи от насилието и чувството за задължение. Струва ми се, дори здравото хищно животно би загубило лакомията си, ако с помощта на бича го заставят непрекъснато да яде, даже когато не е гладно и особено ако само не си е избрало храната, която насила му дават.*

АЛБЕРТ АЙНЩАЙН, „Нещо като автобиография“, 1949

Учебникът съдържа съвременна информация за молекули, структури и функции (МСФ) на клетки и екстрацелуларен матрикс (ЕЦМ), изграждащи тъкани и органи на човешкия организъм. С нея искаме да преведем студентите към знанието за клетъчната биология. За да могат смислено да опознават и разбират патогенезата - клетъчно-молекулните механизми - на болести и тяхната превенция и терапия. Следователно, принципът (лат. *principium* - първо начало), на който е базиран учебника е:

### **Молекули-Структури-Функции - Болести-Превенция-Терапия (МСФ-БПТ).**

Тук ще се концентрираме върху МСФ с кратки рикошети към БПТ, които задълбочено ще изучавате от лекциите, упражненията и учебниците по патология, фармакология и клинична медицина.

Даже и да познаваме добре всички МСФ, без знание за принципите, които ги регулират, ние няма да можем да изградим собствен начин на мислене (*frame of mind, concept map*) за сложната материя на клетъчната биология и на биомедицината като цяло. Познавайки **първото начало** ще можем да решаваме проблеми по време на университетското си образование и след това като лекари и клетъчни биолози. В съвременната гигадидактика, това се нарича *problem-based learning*. В китайската - *ako gadesh na chovek riba, go hraniш za edin ден. Ako go научиш да лови риба, му даваш храна за цял живот.*

Разбира се, че трябва да познаваме научните факти, но аз вярвам, че те са необходими преди всичко, за да ги въградим в хипотези, принципи и знания. (Както молекулите въграждат свойствата си в структури, които изграждат, и свойствата стават функции.) Защото една от целите на гигадидактиката и научните изследвания е „не толкова да видиш това, което никой досега не е видял, но да мислиш така, както никой досега не е мислил затова, което всеки вижда“ - Артур Шопенхауер (1788-1860). Затова се опитам да напиша Клетъчна биология на концептуална, интегрирана и интерактивна основа. Защото в клетките няма катедри и клиници. И “този, който вижда растежа на нещата в *цялото* им, той ще има най-правилно разбиране за тях” (Аристотел, 384-322 г. пр. Хр.).\*

Надявам се също така да стимулирам *святата любознателност* и евристичните потенциали на студентите, които - след непрекъснато самоусъвършенстване - ще могат да сътворят нова информация и ново знание за МСФ-БПТ.

---

\* Епистемологията е науката за знанието (гр. *episteme* - знание, *logos* - наука). От Платон до Александър Стойчев – преподавател по философия и медицинска етика в нашия университет, едни от основните въпроси са „Какво е знание?“, „Как се придобиват знания?“ и „Каква е разликата между *Зная, че...* и *Зная как...*?“ Можем да знаем, че мотоциклетът има две колела, но други - *да знаят как* се кара мотоциклет. В съвременната университетска гигадидактика това се нарича “research-focused teaching”. Казано с други думи, най-добре се учи наука, като се прави наука. Разказано е и в книгата “Дзен и изкуството да се поддържа мотоциклет: изследване на ценностите“ на Робърт Пърсиг – биохимик по университетско образование, писател и философ по професия. В книгата пише: „Истинският университет е състояние на духа. Истинският университет е безсмъртната същност на самия разум... Там се преподава, създават се нови знания и се оценяват идеи.“ Също така и в поемата „The Blind Men and the Elephant“ на американския поет John G. Saxe (1816-1887). Тя завършва така: *And so these men of Hindustan/ Disputed loud and long, / Each in his own opinion/ Exceeding stiff and strong,/ Though each was partly in the right/ And all were in the wrong.*



**Внимавайте тук добре, любознателни студенти:** да употребявате тия знания за умна наслада и полза за себе си и за другите. (Перифраза на „Внимавай тук добре, любомъдри читателю: да употребиш тия знания за умна наслада и полза за себе си и за другите“ – от „История славяноболгарская, собрана и нареждана Паусием иеромонахом“.)

Информацията в учебника е представена в текст, фигури и таблици. Ще забележете честата употреба на термини, изписани на английски, защото етимологията им идва от този език, както преди години (и сега също) - от гръцки и латински. Английският език е *lingua franca*, *bridge language* на съвременната биомедицинска наука, каквато е клетъчната биология. Значимите резултати, хипотези и концепции днес се публикуват на английски в престижни списания и книги – в учебника предлагам статии от тях, както и начини за достъп до съвременни информационни източници за тях. В това няма никакво неуважение към родния ни български език. Както е казал г-р Антон Павлович Чехов: „Няма национална наука, както няма национална таблица за умножение.“

Между текста, фигурите и таблиците има *science-in-fiction* (разказана наука), не *science fiction* (научна фантастика). Надявам се, че този дидактически подход ще улесни възприемането на информацията, заложена в учебника. Съвременната невронаука и невропедагогика доказват, че човек е *емоционална машина, която мисли\** – не само *cogito ergo sum* (мисля, значи съществувам), \*\* а мисля и чувствам, значи съществувам.\*\*\*

Надявам се, че студентите по медицина, дентална медицина и биология, както и лекари, дентални медици и клетъчни биолози, могат да намерят в учебника информация, удовлетворяваща любознанието им. Като всяко човешко дело този учебник може и би трябвало да бъде направен по-добре. Затова се обръщам към читателите с молба за предложения и корекции. На езика на клетъчната биология нашата *communicating junction\*\*\*\** е: [chaldakov@yahoo.com](mailto:chaldakov@yahoo.com)

---

\* Антонио Дамасио. Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain. 1994.

\*\* Рене Декарт. Principia philosophiae. 1644.

\*\*\* Откакто съм научил максимата на Декарт „Мисля, значи съществувам“, се учудвам как може да се мисли без да се чувства. Как може да си „мислещо нещо“ (thinking thing на Джон Лок), без да си чувствашо нещо. Аз искам студентите не само да научат, но и да чувстват информацията и знанието. На 25 април 1973 г. в Магрид в лекцията си „Моята проза“ Хорхе Луис Борхес пояснява: „Всички знаем или по-скоро чувстваме, което е най-добрата форма на знанието, че „Дон Кихот“ не се състои само от наниз от думи, написани от Сервантес.“ Събития, съпроводени с емоции и въображение, се складират в мозъка по-трайно, отколкото събития, лишени от емоционален съпровод.

\*\*\*\* Комуникационните връзки (нексуси) са междуклетъчни контактни образувания за разговори между съседни клетки, за които пише в учебника.

## СЪКРАЩЕНИЯ - БЪЛГАРСКИ ЕЗИК

МСФ	молекули, структури и функции
БПТ	болести, превенция, терапия
БМП	биоморфогенен принцип
РМЕ	рецептор-медирана ендоцитоза
РМСТ	рецептор-медирана сигнална трансдукция
ОКМ	обратима ковалентна модификация
ДНК	дезоксирибонуклеинова киселина
РНК	рибонуклеинова киселина
АТФаза	аденозин трифосфатаза
АТФ	аденозин трифосфат
АДФ	аденозин дифосфат
ГТФаза	гуанозин трифосфатаза
ГТФ	гуанозин трифосфат
ГДФ	гуанозин дифосфат
ГФИ	гликозил-фосфатидил-инозитол
ППП	пре-про-протеин
м-6-ф	манозо-6-фосфат
ААП	актин-асоциирани протеини
ЛАП	<b>ламин</b> -асоциирани протеини (не <b>ламнин</b> -асоциирани протеини)
МАП	микротубул-асоциирани протеини
ТАП	титин-асоциирани протеини
КАМ	клетъчни адхезивни молекули
МАМ	матриксни адхезивни молекули
АСА	актин-спектрин-актин
АДА	актин-дистрофин-актин
КАК	кадхерин-актин-катенин
САМ	септин-актин-миозин
АФ	актинови филаменти
ДФ	дистрофинови филаменти
ИФ	интермедиерни филаменти
МФ	миозинови филаменти
ТФ	титинови филаменти
СФ	септинови филаменти
СпФ	спектринови филаменти
МТ	микротубули
МТОЦ	микротубул-организиращ център
ГЕР	гранулиран ендоплазматичен ретикулум

ГЛЕР	гладък ендоплазматичен ретикулум
КГ	комплекс на Голджи
ЗМ	Мембранна компартментация, Мембранна фрактализация, Мембранни потоци
ЗФ	физия, фузия (fission, fusion)
ПКС	програмирана клетъчна смърт
ППС	програмирана протеинова смърт
ЕЦМ	екстрацелуларен матрикс
ЗФ	фибри, фибрили, филаменти
ГАГ	гликозаминогликани
ММП	матриксни металопротеази
ПГМ	протеогликанови мрежи
ФАК	фокален адхезивен контакт, фокална адхезивна киназа
ХК	хиалууронова киселина
ММС	моноцити-макрофажна система
АПК	антиген-представящи клетки
АСК	антитяло-секретиращи клетки
ДНЕС	дифузна невроендокринна система
БАТ	бяла адипозна тъкан
КАТ	кафява адипозна тъкан
СМБ	сърдечнометаболични болести
БА	болест на Алцхаймер
ХЕ	хематоксилин-еозин
ТЕМ	трансмисионен електронен микроскоп, трансмисионна електронна микроскопия
СЕМ	сканиращ електронен микроскоп, сканираща електронна микроскопия

## СЪКРАЩЕНИЯ - АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

ADAM	a <u>d</u> isintegrin <u>a</u> nd <u>m</u> etalloprotease
GPR, GPCR	G-protein-coupled receptor
Trk	tyrosine kinase receptor, tropomyosin kinase receptor (произнася се „трак“)
cAMP	3'-5'-cyclic adenosine monophosphate
cGMP	3'-5'-cyclic guanosine monophosphate
GPI	glycosylphosphatidylinositol
Ras	rat sarcoma – протеини, свързани с ГТФ и ГДФ
Rab	<u>R</u> as in <u>b</u> rain
Ran	ras-related nuclear protein
RCC	receptor clustering center
<i>sir</i>	silent information regulator (име на ген, произнася се “сър“)
SIRT	sirtuin (протеин, когуран в гена <i>sir</i> )
MTOC	microtubule-organizing center
$\gamma$ -TuRC	$\gamma$ -tubulin ring complex
PCD	programmed cell death
Fas	first apoptosis signal
FasL	FasLigand
FasR	FasReceptor
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor-alpha
p75 <sup>NTR</sup>	p75 neurotrophin receptor
PPD	programmed protein death
UPR	unfolding protein response
UPS	ubiquitin proteasome system
Hsp	heat shock protein
ROS	reactive oxygen species
NGF	nerve growth factor
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
NT	neurotrophin
EGF	epidermal growth factor
FGF	fibroblast growth factor
PDGF	platelet-derived growth factor
VEGF	vascular endothelial growth factor
IL	interleukin
NPC	nuclear pore complex
NUP	nucleoporin
snRNP	small nuclear ribonucleoproteins (snurp, произнася се “снърп“)
snRNA	small nuclear RNA

SNP	single nucleotide polymorphism (произнася се “снуп”)
miRNA	micro RNA
AQP	aquaporin
AAA	<u>A</u> TPases <u>a</u> ssociated with diverse cellular <u>a</u> ctivities
ABC	<u>a</u> denosine triphosphate- <u>b</u> inding <u>c</u> assette
MDR	multidrug resistance
CYP	cytochrome P450 enzymes
TIM	transporter of the inner (mitochondrial) membrane
TOM	transporter of the outer (mitochondrial) membrane
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
GLUT	<u>g</u> lucose <u>t</u> ransporter
TGN	trans-Golgi network
COP	<u>c</u> oated <u>p</u> rotein
PSD	postsynaptic density
HDL	high-density lipoprotein
LDL	low-density lipoprotein
ApoE	apolipoprotein E
KO	knockout (mice)
BMI	body mass index (kg/m <sup>2</sup> )
TOFI	thin outside, fat inside
TOTI	thin outside, thin inside
FOTI	fat outside, thin inside
FOFI	fat outside, fat inside
UCP-1	uncoupling protein-1
BALT	bronchus-associated lymphoid/ lymphatic tissue
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
NCD	noncommunicable diseases
QoL	quality of life
K/SS	keep in short and simple

## РАЗДЕЛ 1. ВЪВЕДЕНИЕ

---

В Клетъчната биология са разгледани:

- **Молекулите**, които изграждат структурите на клетките и ЕЦМ (накратко - матрикс) в многоклетъчни организми на бозайници, към които принадлежи и човекът
- **Функциите**, които изпълняват клетките и матриксът - (Фиг. 1-1)
- **Молекулите**, които медируют (опосредстват) клетъчните функции и процеси - (Фиг. 1-2)
- **Морфогенезата** (начин на образуване) на клетъчните и матриксни структури (гр. *morphe* - форма, *genesis* - образуване, раждане) - (Фиг. 1-3).

Молекулите, структурите и функциите (МСФ) са представени принципно, концептуално, във формат *KISS* (*keep in short and simple*) и (i), (ii), (iii), (iv) - подобно на бръснача на Ъкам. Според английския философ Уилям Ъкам (1288-1347) най-простото обяснение е за предпочитане, останалите се изрязват като с бръснач, което означава, че „от множество теории, които обясняват едно и също нещо, трябва да се предпочете най-простата“.

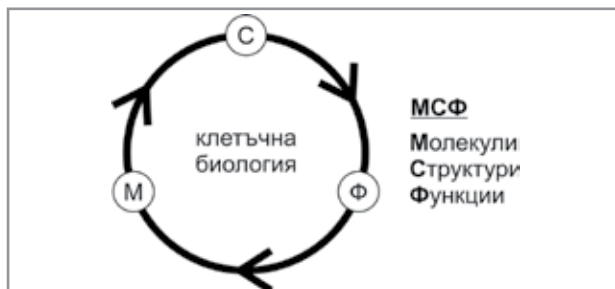
Мисля, че нова наука първоначално се учи като нов език – след това, наука се учи най-добре, като се прави наука.\* Надявам се, че този биолингвистичен подход, който използвам в дидактиката (гр. *didaskhein* – обучавам), ще улесни смисленото възприемане на написаното в учебника. Биолингвистика има и в природата на протеини, ДНК и РНК. Протеиновете „думи“ са съставени от 20 аминокиселинни „букви“, на насочващите секвенции на протеините – от няколко, точно подредени аминокиселинни „букви“ или от едно „аминокиселинно изречение“. С тези понятия се запознаваме в „Топогенеза на протеини“. Азбуката на ДНК е съставена от 4 нуклеотидни „букви“ - аденин (А), тимин (Т), гуанин (Г) и цитозин (Ц), на РНК - от аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц) и урацил (У), на кодоните на ДНК и уРНК – от 3 нуклеотидни „букви“.

Например, ако кодонът цитозин-аденин-гуанин (cytosine-adenine-guanine - CAG) за аминокиселината глутамин (glutamine, Q – съкратено изписване) е изписан повече от 20-30 пъти в даден ген, се получават **тринуклеотидни болести** (trinucleotide repeat diseases) – тежки неврологични и мускулни заболявания. Наричат се още **полиглутаминови болести** (PolyQ diseases), защото „буквата“ Q многократно се повтаря в съответния протеин.

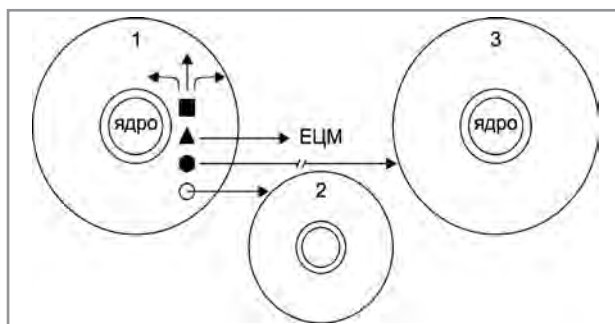
Така от биолингвистиката към същността на клетъчните и матриксни МСФ се надявам да стимулирам любознанието на студентите и младите преподаватели, лекари и клетъчни биолози. И учебникът да стане част от *Alma mater studiorum* - Майка, която ни храни със знания. Вярвам, че след старателно прочитане ще разбирате по-добре - писмено и говоримо, езика на съвременната клетъчна биология.

---

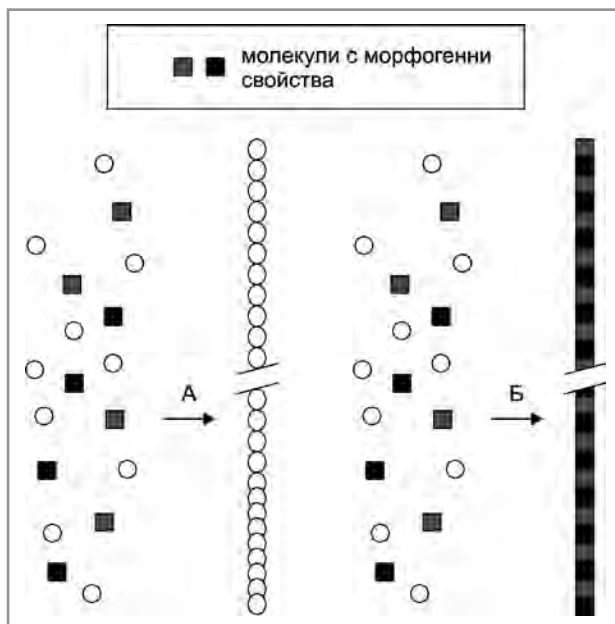
\* След първичната, една-две годишна адаптация в университетското образование е препоръчително да се включите активно в научноизследователската работа на някоя катедра. Принципът на избор се базира на интересите ви към дадена наука и на поговорката „като искаш да станеш помощник, избери си майстора“. Това го знам от моите учители в науката академик Асен Хаджиолов-младши и професор Делчо Желязков – ръководител на Катедра по фармакология на тогавашния Висш медицински институт, Варна. Като студент трети курс се записах в кръжока – студентска научноизследователската група на катедрата. Беше септември 1962 г. През 2012 г. написах *George 50 Years in Research. An autobiographical sketch*. Книгата съдържа 322 страници, от които 62 – автобиографични есета, другите 260 страници - отпечататъци (PDF - Portable Document Format) на наши научни статии.



**Фигура 1-1.** Клетъчната биология изучава молекули-структури-функции (МСФ) на клетките и ЕЦМ.



**Фигура 1-2.** Синтезираните молекули са за клетката (1), за ЕЦМ и за взаимодействие с клетки, разположени близо до клетката, която ги синтезира (2), или далеч от нея (3). Съответно, биомолекулите са клетъчни (■), матриксни (▲) и сигнални (●, ○) - хормони, цитокини, растежни фактори и др.



**Фигура 1-3.** Схема на молекули с морфогенни (структуро-образуващи) свойства - молекули се асемблират и образуват структури (А, Б).

**Да започваме тогава...****УЧИТЕЛЯТ** каза:

- Да учиш, без да мислиш, е бесполезно; да мислиш, без да учиш, е опасно.

**КОНФУЦИЙ** (551-479 г. пр. Хр.)**СТУДЕНТ** – лат. *studeo* – занимавам се отгадено с нещо; *studium* – влечение, усърдие, стремеж, научно занимание, изучаване.

**КЛЕТЪЧНАТА БИОЛОГИЯ**, наричана преди 40-45 години цитология, е клон на биологичните науки. Тя започва да се оформя като самостоятелна наука в средата на 50-те години на XX век с въвеждането на електронния микроскоп за клетъчни изследвания от учени в Рокфелеровия научен институт в Ню Йорк, САЩ – Алберт Клод, Кристиан де Дюв, Джордж Паладе и Кейт Портър. Това доведе до концептуално ново разбиране и нов подход в изследванията и преподаването на клетъчните МСФ. Затова в много страни по света терминологията е отгавна обновена – категориите в медицинските университети най-често се наричат: Department of Anatomy and Cell Biology, Department of Anatomy and Neurobiology, Department of Anatomy and Developmental Biology, Лаборатория по клетъчна биология (основана през 2003 г. в нашия университет). Списанията - *Journal of Cell Biology*, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *Cell Biology International*, *Current Opinion in Cell Biology*, *Biomedical Reviews (An International Journal of Cell Biology of Disease)*. Дружествата – American Society for Cell Biology, International Federation for Cell Biology, Българско дружество по клетъчна биология (основано през 2006 г.).

И най-модерният и обширен учебник (1,392 страници и 1,526 фигури) е озаглавен *Molecular Biology of the Cell*, 5th Edition, 2007, написан от Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter.

Накратко, „цитология“ е анахроничен термин – съвременната наука, изучаваща живота на клетките, е клетъчна биология\*. Нейни основни клонове са молекулярна биология и биология на развитието (ембриология). Основоположници на клетъчната и молекулярна биология в България са нашите учители Асен Хаджиолов-младши, Румен Цанев, Георги Марков и Тодор Николов.

**КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ: КАКВО ИЗУЧАВА И ЗАЩО ГО ИЗУЧАВА?**

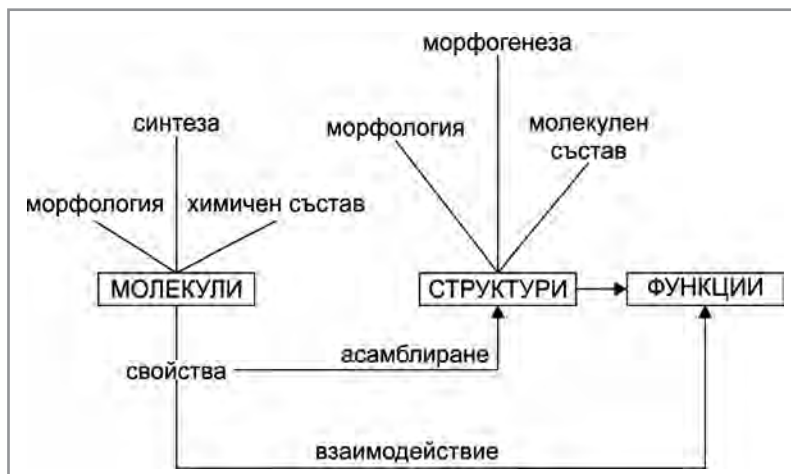
- Можете ли да разберете защо колата ми не може да се движи? – запитала гамата.
- Мадам, аз въобще не знам как се движи една кола – отговорил **АЛБЕРТ СЕНТ-ДЖОРДЖИ**.

От: Retrospect and Apology. In: Milhorat AT, editor. *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders*. New York, Excerpta Medica Foundation, 1966; 112-114.

Семантично терминът „клетъчна биология“ означава наука за клетъчния живот (гр. *bios*- живот, *logos* – наука, учение) - и изучава МСФ на клетките и ЕЦМ. Знанията за клетъчна биология, биология на развитието, биохимия, анатомия, физиология, фармакология, патология и други биомедицински науки предоставят възможности за разбиране на човешкото здраве и болести. Това подготвя студентите

\* Надявам се, че българското Министерство на образованието и науката най-после ще узакони изучаването на клетъчната биология не като цитология, която все още е в хорариума на медицинските университети. Както сполучливо замени „Факултет по стоматология“ с „Факултет по дентална медицина“ – така е повече от 100 години в страните с по-голяма университетска история.





**Фигура 1-4.** Студентите, изучаващи медицинска клетъчна биология, трябва да си задават и да отговарят на следните основни въпроси: КОИ молекули, КАК (по какъв начин), КЪДЕ (клетка, ЕЦМ, тъкан, орган), КОГА (коя фаза на клетъчния цикъл - интерфаза, митоза), КОЯ биоструктура образуват и ЗАЩО я образуват? Защото колкото по-добре познавате молекулите-структурите-функциите (МСФ), толкова по-добре ще разбирате болестите-превенцията-терапията (БПТ) - мисията на Лекаря.

за бъдещи лекари и клетъчни биолози, които с висок професионализъм и морал да се посветят на главната мисия на лекарската практика и научните изследвания: **здравето на човека** (Фиг. 1-4).

Тази мисия има много положителни измерения за човека, обществото и икономиката на всяка страна. В страните на Европейския съюз през 2009 г. за лекуване на **обезитас** (затлъстяване) и свързаните с него сърдечносъдови болести са вложени повече от 192 милиарда евро. По данни на American Heart Association през 1995 г. за лекуването на сърдечносъдови болести в САЩ са вложени 137.7 милиарда долара, от които 109 милиарда – за хоспитализация и свързани с нея разходи. Продължава да съществува обаче тъжната ирония на съвременната цивилизация: от 7 милиарда землянци (earthians), милиард преядени, затлъстели и сравнително добре образовани, на другия полюс – друг милиард недохранени, гладни, необразовани, умиращи от малария и други инфекциозни болести. Това се нарича глобална несправедливост.

**NB-1:** При инфекциозните болести важат постулатите на великия микробиолог Роберт Кох. Обобщено, те гласят: „един патоген-една болест“ („един патоген“ - един вид микроби). Произвежда се ваксина, прилага се и болестта изчезва. Не е така обаче при неинфекциозните болести (noncommunicable diseases - NCD). **Етиологията** (причини) на NCD е многофакторна, а **патогенезата** (болестотворни клетъчно-молекулни механизми) – комплексна. Тези болести са най-честите за *Homo sapiens* (съвременния човек) (Табл. 1-1).

По данни на Световната здравна организация (СЗО) през 2008 г. глобалната смъртност от сърдечносъдови болести е 17.3 милиона годишно, от рак – 7 милиона годишно, от хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и други хронични белодробни болести – 4 милиона годишно, от захарен диабет – около един милион годишно. През 2008 г. глобално са умрели 57 милиона хора, 36 милиона от които - от неинфекциозни болести. От тях 80% са в страни с нисък и среден доход на населението, каквато е и България (Табл. 1-2).

**Таблица 1-1. Най-чести неинфекциозни болести на *Homo sapiens*\***

Сърдечносъдови болести*
- атеросклероза и хипертония
Метаболитни болести*
- безизтас
- захарен диабет тип 2
- метаболитен синдром
Рак (канцер)
Белогробни болести
- хронична обструктивна белогробна болест (ХОББ)
- бронхиална астма
Психични болести
- депресия
Невродегенеративни болести
- болест на Алцхаймер
- болест на Паркинсон
- мултиплена склероза
Периодонтални болести

\* Обобщаващ термин за тези болести е сърдечнометаболитни болести. Най-честите им усложнения са миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и гангрена на долните крайници.

**Таблица 1-2. Брой на смъртни случаи от мозъчни инсулти/100 000 население (възраст 40-69 години)\***

Страни	Мъже	Жени	Общо
България	249.2	155.8	405.0
Унгария	229.4	130.4	359.8
Румъния	171.5	129.2	300.7
САЩ	45.4	35.1	80.5
Канада	39.1	28.3	67.4
Швейцария	37.8	20.6	58.4

\* По данни на СЗО за 1985 г.

Ако глобалният **леталитет** (смъртност) се увеличава както сега, прогнозите за 2030 г. са още по-тревожни - смъртността от **кардиоваскуларни болести** (сърдечносъдови болести) може да бъде 23.3 милиона годишно (<http://www.who.int/healthinfo/bod/en/>). Сега около 150 000 души умират дневно в света.

СЗО определя здравето като „състояние на физическо, душевно и социално благополучие, а не

само липса на болест“ (<http://www.who.int/about/definition/en/print.html>). Тъй като профилактиката е най-ефективната терапия, лекарят трябва да бъде и учител по здраве. За осъществяването на тази благотворна дейност, финансовата и организационна подкрепа на гържавата е задължителна! Затова СЗО организира “The 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases”. Ефективната превенция на болестите може да подобри здравето на хората и качеството им на живот (quality of life – QoL). От финансов аспект това е спестяване на милиарди пари, които могат да бъдат вложени в здравни, образователни и културни програми. Погледнат от такъв аспект, трудът на лекарите и учените в биомедицината е най-конвертируемият – вложените пари се възвръщат с най-голям „коефициент на полезно действие“.\* От вашите знания и професионална отдаденост ще зависи тази ужасна тенденция да не се осъществи – дали *Homo sapiens* ще е *Homo sapius* (здравият човек) или ще продължава да бъде *Homo obesus* (затлъстелият човек) и *Homo diabetes* (човекът, боледуващ от диабет и обезитас). Защото без съвременни знания за МСФ на клетките, тъканите и органите е безнадежно разбирането на патогенезата, превенцията и терапията на болестите – вижте отново диалога на Алберт Сент-Джорджи, изписан по-горе.

**109 281 : 365 = 299**

#### **Българската песен на козата**

По данни на СЗО българите сме на първите места в света по смъртност от мозъчни инсулти, миокардни инфаркти и рак. По данни на Националния статистически институт и Националния център по общественото здраве и анализи от тези и други болести през 2012 г. са умрели 109 281 българи – един голям български град! От тях 71 644 – от инсулти и инфаркти, 18 299 – от рак. През същата година обаче са родени значително по-малко деца – 69 121. Така предизвиканият спад е 40 160 от общо 7 милиона и 284 600 българи към 31 декември 2012 г.

Като разделим 109 281 на 365, се получава 299 – ужас, толкова много хора умират всеки ден в България! Спрямо природните бедствия това означава, че всекидневно се късат стеници на 29-30 язовира (10 бяха жертвите от наводнението в село Бисер), всекидневно стават 23 наводнения (13 бяха жертвите в квартал „Аспарухово“ във Варна), всекидневно избухват тонове барут в 20 завода (15 са жертвите в завода в село Горни Лом). Така в България продължава песента на козата (гр. *tragos* – коза, *aeidein* – пее) - трагедия (*tragoidia*). Най-тревожната математика, която генералите, правителствата и президенти трябва спешно и дългосрочно да решават, за да избегнем гемострофата (демографска катастрофа), в която Дамоклевият меч ще падне предимно над главите на българите – етноса, който дава името на страната. За да не настъпи най-ужасното – България без българи!

---

\* През 1964 г. в програмната си реч „The Great Society“ американският президент Линдън Джонсън представя концепцията за quality of life. Сега QoL е уважавана стратегия и в медицината – отчита се субективното чувство на човека, не само подобряването на клиничните и лабораторни показатели след проведеното лечение. С политическото темпо, с което се движим, българският президент и през 2064 г. няма да може да произнесе такава програмна реч. Така е, но нека ние да си вършим качествено нашата работа - както казваше великият наш учител по анатомия професор Димитър Каданов. По показатели за QoL и по човешки индекс за развитие (*human development index - HDI*) ние сме на 55-о място от 187 страни в света през 2011 г. – в златната среда, даже малко над нея, докато по „индекс на щастие“ сме на 147-о място. Означава ли това, че щастieto не е важен компонент на QoL и HDI? Очаквам някой от студентите да напише след години „Щастieto да си българин“. Желателно е преди това да прочете „Нешастieto да си грък“ на Никос Диму. Аз написах „Бургас. Сантиментални истории“, които могат да бъдат обобщени като „Щастieto да си бургаслия“.

## КОИ И КАК ПРОУЧВАТ ЖИВОТА НА КЛЕТКИТЕ

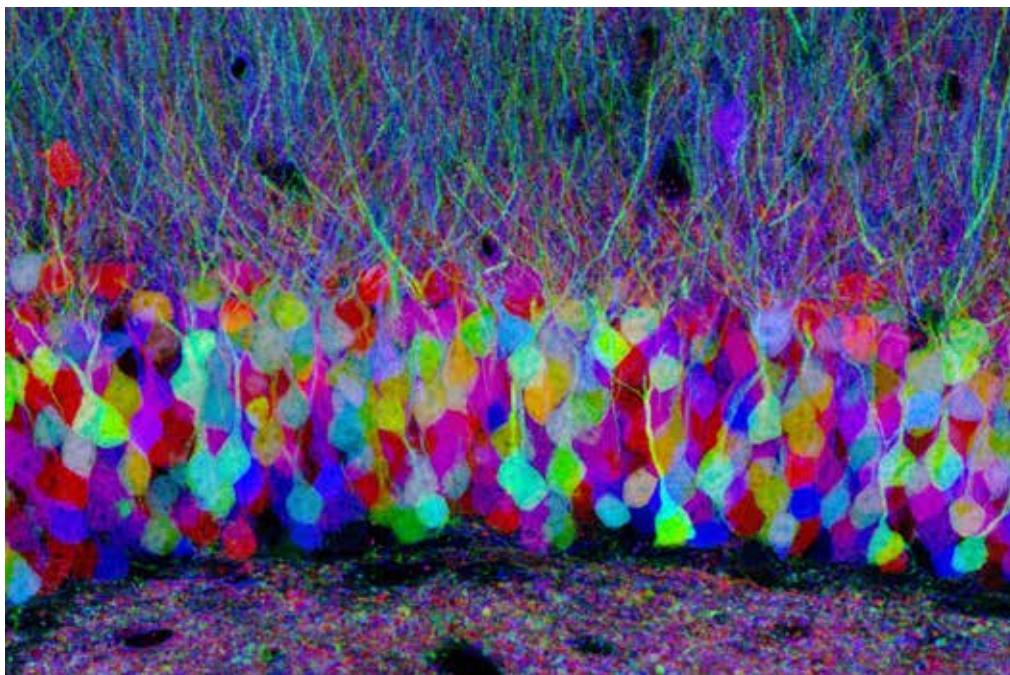
Клетъчните МСФ при здраве и болести се изследват от учени в клетъчната и молекулярна биология, молекулярна генетика, биохимия, физиология, патология, а през последните 15-20 години – и в:

- **геномика** – изследване на генома (англ. *genome*) – броят, набор от гени в дадена клетка, тъкан и организъм
  - **митохондомика** - изследване на митохондриални гени
  - **транскриптомика** - изследване на транскриптома (*transcriptome*) – броят на транскриптите (иРНК) и микроРНК в дадена клетка, тъкан и организъм
  - **протеомика** - изследване на протеома (*proteome*) – броят на протеините в дадена клетка, тъкан и организъм
  - **интерактомика** - изследване на интерактома (*interactome*) – броят на взаимодействията (interactions) на молекулите в дадена клетка, тъкан и организъм, например: интерактом на протеини-ДНК и интерактом на протеини-протеини (protein-protein interaction network - PPIN)
  - **гликомика** - изследване на гликома (*glycome*) - броят на гликаните (въглехидрати) в дадена клетка, тъкан и организъм
  - **липидомика** - изследване на липидома (*lipidome*) - броят на липидите в дадена клетка, тъкан и организъм;
  - **конектомика** - изследване на конектома (*connectome*) – броят на нервните свързвания (англ. connections) в даден организъм;
  - **микробиомика** - изследване на микробиома (*microbiome*) – броят на видовете микроби в даден организъм;
  - **нутригеномика** - изследване на връзката храна-гени, влиянието на храната (лат. *nutritio*) върху генната и епигенна експресия;
  - **експозомика** - изследване на експозома (*exposome*) – броят и влиянието на външни и вътрешни фактори, на които е изложен човек (англ. *expose* – излагам на);
  - **епигеномика - фосфатомика, метиломика, ацетиломика;**
  - и други „-омика“ науки, които са важна част на системната биология (**systems biology**). Те предоставят възможности за въвеждането на **персоналната медицина** – храна, лекарства и профилактика според гените на всеки човек.

Всички тези науки и методологии имат важно значение за развитието на съвременната **биомедицина** (биомедицинска наука) – фундаментална наука (**basic science**), транслационна наука (**translational science**) и клинична наука (**clinical science**), съответно изследванията – basic, translational and clinical research.

## Ome sweet ome

През 1990 г. Националните институти за здравето на САЩ вложиха три милиарда долара в Проект за човешкия геном. През 2000 г. Джеймс Уотсън, един от ръководителите на проекта, каза, че човек има около 30 000 гена, в които е кодирана информация за синтеза на около 100 000 протеина. След човешкия геном идват протеом, транскриптом, интерактом, метаболом и други „-ом“ изследвания. Обсъждайки Проекта за човешкия конектом, Джефри Лихтман в статия, публикувана в *Current Opinion in Neurobiology* 2008; 18: 346-353, възкликна „Ome sweet ome“, като италианската *casa dolce casa* (къща сладка къща) – красиво, нали (Фиг. 1-5).



**Фигура 1-5.** Микрофотография на мозъчна дъга (brainbow), съставена от нервни клетки на плъх, оцветени с флуоресциращи протеини по метод на генното инженерство. Тази фигура е от: статия на Джефри Лихтман и Тамили Вайсман от Катедра по молекулярна и клетъчна биология, Харвардски университет, Кеймбридж, Масачузетс, САЩ, публикувана в списанието *Nature* 2007; 450: 56-62.

Очакваше се, че данните за човешкия геном ще погубят разбиранята ни за причините и лекуването на болести. Оказа се обаче, че генетичните болести представляват около 10 процента от всички болести на човека. Останалите 90 процента са свързани с излагането (англ. *expose*, *exposure*) на човека на вредните въздействия от вътрешната и околната среда. През 2005 г. Кристофър Уайлд публикува концепцията си за **exposome** като компонент на околната среда, взаимодействащ с генома. Експозомът обхваща влиянието на външните фактори и през вътреутробния и неонаталния живот на човека, когато се осъществява програмирането на растежа (**developmental programming**) и ранното метаболитно програмиране (**early metabolic programming**).

**DOI** - digital object identifier

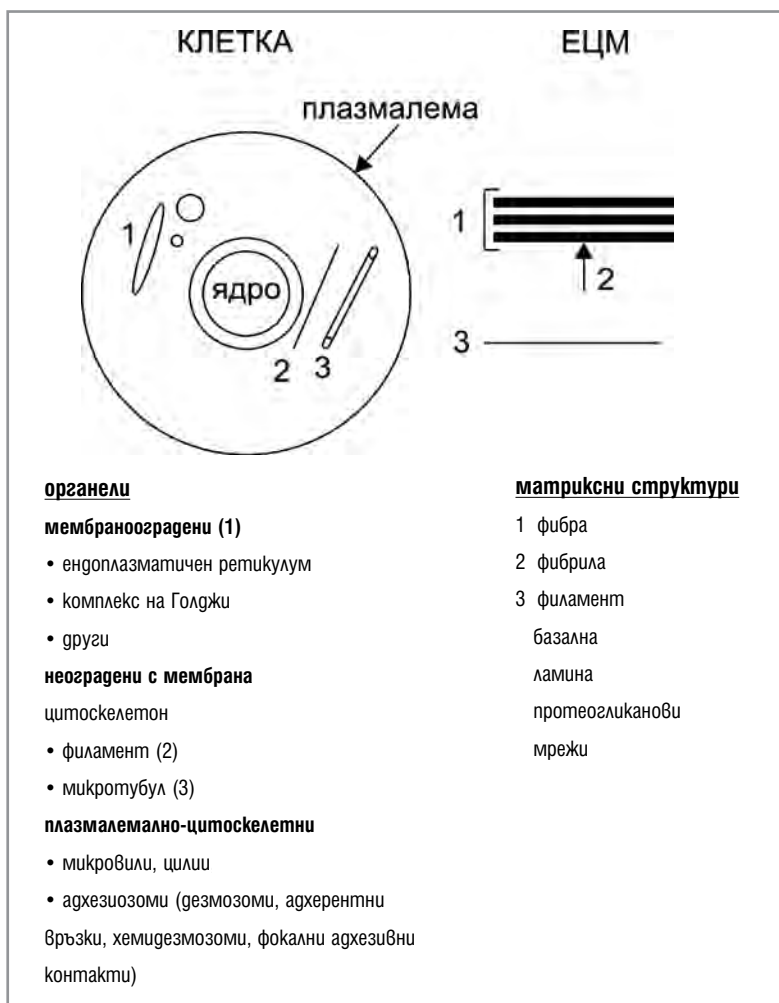
Влезте в DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-04 и ще се появи статията на Кристофър Уайлд (Wild CP), озаглавена Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology, публикувана в *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* през 2005 г., том 14, страници 1847–1850 (2005;14: 1847-1850).

Прочетете я.

## КЛЕТКАТА И ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНИЯТ МАТРИКС СА ОСНОВНА ЕДИНИЦА НА ЖИВОТ НА МНОГОКЛЕТЪЧНИТЕ ОРГАНИЗМИ

Клетките на многоклетъчните организми са разположени в ЕЦМ, структурите на който са изградени от молекули, синтезирани от самите клетки. Молекулите, структурите и функциите на клетката и матриксът се описват с наименования, формирани с корени от гръцки (гр.), латински (лат.), а през последните 40-50 години - от английски (англ.) и японски език – например, *катанин* е име на протеин, което на японски означава „меч, сабя“, защото той „реже“, разрушава микротубулите – клетъчни структури, за които често ще говорим.

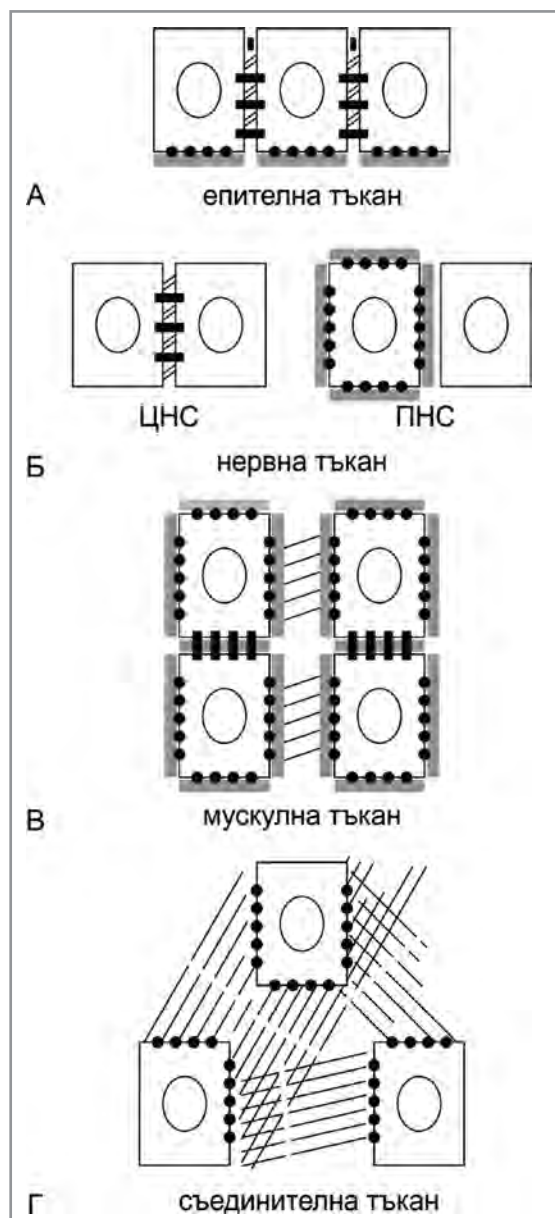
Клетките са обвити с мембрана, имат ядро и цитоплазма, в която са локализирани мембраноограничени, неограничени с мембрана и плазмалемално-цитоскелетни органели. Матриксните структури са фибри, фибрили, филamenti, протеогликанови мрежи, базална ламина и хиалуронови агрегати (Фиг. 1-6). Клетки и ЕЦМ, които изпълняват определени функции, формират тъкани – епителна, съединителна, мускулна и нервна. Те са организирани в органи и системи, изграждащи организма (Фиг. 1-7, 1-8). Организмите са **уницелуларни** (едноклетъчни) - протозои, и **мултицелуларни** (многоклетъчни) - метазои.



**Фигура 1-6.** Основни клетъчни органели и матриксни структури. Плазмалемално-цитоскелетните органели и някои матриксни структури не са отразени графично на фигурата



**Фигура 1-7.** Схема, представяща многоклетъчни организми на базайници - от клетка-ЕЦМ до организъм.



**Фигура 1-8.** Съотношението клетка-матрикс (ЕЦМ) е различно в тъканите: клетките са адхезирани (свързани) помежду си (А-В) и с матрикса (А-Г).  
 — - адхезия клетка-клетка;  
 ● - адхезия клетка-матрикс;  
 — (базална ламина).  
 ЦНС - централна нервна система  
 ПНС - периферна нервна система

Живите организми имат определен начин на организация във времето и пространството. Това означава последователност на молекулни, клетъчни и матриксни взаимодействия, които се описват като делене, пролиферация, диференциация, апоптоза (програмирана клетъчна смърт), фенотипна модулация, миграция, възпаление, имунитет и други клетъчни функции и процеси. Животът на даден организъм зависи от способността на клетките му да разпознават, разчитат и отговарят на сигналите от променящата се вътрешна и околна среда.

Спомнете си за експозома. И мисълта на големия испански философ и писател Хосе Ортега-и-Гасет: *Yo soy yo y mi circunstancia* (аз съм аз и заобикалящата ме среда). Перифразирана в биологичен аспект, тя би звучала така: *Клетка и заобикалящият ме матрикс съм*.

В учебника са описани примери за молекулно и структурно свързване на клетка-ЕЦМ – то има витално значение за функционирането на организма. Когато клетка се отдели от ЕЦМ, става „бездомна“ (гр. *apóik*) и умира – вид програмирана клетъчна смърт, наричана **анюкия**. (Представете си: ако хванете една клетка и я вдигнете нагоре, тя ще увисне, сростната със заобикалящите я матриксни молекули, захванати за плазмалемални рецептори.)

Следователно, клетката-и-ЕЦМ са основната структурна и функционална единица на живота на мултицелуларните организми, а не традиционното „клетката е основната структурна и функционална единица на живот“ (*the cells are building blocks of life*).

**Food for thought-1:** Циркулиращите в кръвта клетки нямат ЕЦМ и следователно са изключение от определението „клетката-и-ЕЦМ“. Белите кръвни клетки (левкоцити, лимфоцити, моноцити) обаче често **екстравазират** (напускат кръвоносните съдове, лат. **extra** - навън, **vas**- кръвоносен съд), **загомвяват се** (хоуминг, англ. homing) в ЕЦМ на тъкани в различни органи. И стават, съвместно със заобикалящия ги матрикс, „единица на живот“.



**CURRICULUM VITAE****AD 2014****Д-р Георги Никол Чалдъков**

23 февруари 1940, Бургас

Лаборатория по клетъчна биология

Катедра по анатомия, хистология и ембриология

Медицински университет, Варна

E-mail: chaldakov@yahoo.com

Есента на 1960 г. като тръгнах от Бургас за София да уча медицина, баща ми даде една табелка - на син фон с червени калиграфски изписани букви ясно се четеше: **ЗА КАКВО СЪМ ДОШЪЛ ТУК?** Когато приятелите те викат да пиете, прочети какво пише на табелката - отговорът е: „Да уча, не да пия!“ Спазвах съвета на родителите ми, първо си учех уроците, вземах си изпитите и след това с приятели на обед сядяхме в бирхалето на хотел „България“, вечер - в „Биат“ (в подземие на Висшия театралния институт) или в кафенето на хотел „Балкан“. Христо Фотев ни въведе в артистично-алкохолния пейзаж на кафене „Бамбука“ и ние, 20-годишните момчета от Бургас, се запознахме с големите поети Иван Пейчев и Константин Павлов. Така от изпит-на-кръчма, не от кръчма-на-изпит, си вървеше студентският живот. В София имах късмет да бъда в групата по биохимия на г-р Асен Хаджиолов-младши. Неговите обяснения възбудиха моята любознателност за клетките и молекулите. През септември 1962 г. всички студенти от Източна България бяхме преместени в новооткрития Висш медицински институт във Варна. Тогава казах на г-р Хаджиолов, че искам за правя биохимични изследвания, и той ме посъветва да търся проф. Делчо Желязков - ръководител на Катедра по фармакология. Пристигнах във Варна и се обадих на професора с молба да работя в неговата лаборатория. Той ме прие и започнах изследването на ензима моноамин оксидаза. По време на четирите години във Варна прекарвах по 1-2 часа дневно в библиотеката и по 2-3 часа в лабораторията. Разбрах, че те ми дават повече от аудиторите и тогава по примера на баща ми си направих една табелка - на син фон с червени букви изписах калиграфски LIBRARY-LABORATORY-PUB (LLP) - това стана триархичен принцип в ученето ми. Принципът изискваше „интелектуална отдаденост, отдаденост за откриване и проучване - най-голямата сред всички отдадености“. Много по-късно, през 2009 г., в книгата си The Element Кен Робинсън описва “how finding your passion changes everything”.

Дипломирах се през 1966 г. и винаги с мен са табелките с калиграфски изписаните послания. Дадох ЗА КАКВО СЪМ ДОШЪЛ ТУК? на сина ми, когато учеше арт-фотография в Лондон, сега я показваме на внука ми и като порасне, баща му ще предаде щафетата на него... Наричам това поток на гените - перпетуум мобиле на живота.

**Научни изследвания**

Сърдечнометаболитна биология, Адипобиология, Невробиология

### **Автор**

Научни статии (в международни, *peer-reviewed* списания и книги): 157

Impact factor: повече от 250.-; цитирани: повече от 700.-

Учебник по Клетъчна биология – за студенти по медицина, стоматология и биология; първо издание – 1996 г., второ издание – 2014 г.

### **Гост-професор по клетъчна биология:**

(i) University Medical School, Kanazawa, Japan (2003-2004)

(ii) University Medical School, Niš, Serbia (2006- )

### **Гост-учен:**

2<sup>nd</sup> Department of Pathology, Medical University (SOTE), Budapest, Hungary (1976, 1977, 1981, 1982)

Institute of Atherosclerosis, Münster University, Münster, Germany (1985, 1986)

Department of Physiology, Medical Faculty, Tübingen University, Tübingen, Germany (1986)

Department of Pathology, Japan Stroke Prevention Center, Shimane Medical University, Izumo, Japan (1986-1987)

Department of Anatomy and Developmental Biology, Royal Free Hospital School of Medicine, London University, London, UK (1991-1992)

Institute of Cell Biology and Neurobiology, National Research Council (CNR), Rome, Italy (1998- )

### **Doctor Honoris Causa**

University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

### **Fellow of International Academy of Cardiovascular Sciences**

### **Главен редактор**

(i) Biomedical Reviews, международно списание за клетъчна биология на болести

(ii) Adipobiology, международно списание за мастна тъкан при здраве и болести

### **Прегледател**

Българско дружество по клетъчна биология

Международни симпозиуми по адипобиология и адипофармакология

Биомедицински форум - програма за непрекъснато медицинско образование

### **Приноси**

#### **I. Концепция за секреторна функция на васкуларни гладкомускулни клетки**

1. Chalidakov GN, Nikolov SD. Ultrastructure of the arterial smooth muscle cell. In: Wolf S, Werthessen NT, editors. The Smooth Muscle of the Artery. New York City, NY: Plenum Press. *Adv Exp Med Biol* 1975; 57:14–20.

2. Chalidakov GN, Nikolov S, Vancov V. Fine morphological aspects of the secretory process in arterial smooth muscle cells. II. Role of microtubules. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1977; 25:167-174.

3. Chalidakov GN, Kadar A. Microtubules in arterial smooth muscle cells in vivo and in tissue culture. An electron microscope study. In: W. Hauss, R. Wissler, R. Lehman, editors. State of Prevention and Therapy of Human

Arteriosclerosis and in Animal Models. Rheinisch-Westfalische Akad. *Der Wissenschaften*, 1978, p. 211-231.

4. Chaldakov GN, Vankov VN. Morphological aspects of secretion in the arterial smooth muscle cell, with special reference to the Golgi complex and microtubular cytoskeleton. *Atherosclerosis* 1986; 61: 175-192.

## II. Хипотеза за фармакотерапия на атеросклероза, насочена към тубулин/микротубули

5. Chaldakov GN. Antitubulins – a new therapeutic approach for atherosclerosis? *Atherosclerosis* 1982; 44: 385-390.

6. Chaldakov GN, Vankov VN. Antifibrotic approach in the therapy of arterial occlusive diseases: new considerations. In: G. Trubestein, editor. *Conservative Therapy of Arterial Occlusive Disease*. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 1986, p. 224-226.

## III. Интегрирана (триактомна) хипотеза за атеросклероза

7. Chaldakov GN, Fiore M, Ghenev PI, Stankulov IS, Aloe L. Atherosclerotic lesions: possible interactive involvement of intima, adventitia and associated adipose tissue. *Int Med J* 2000; 7: 43-49.

8. Chaldakov GN, Stankulov IS, Fiore M, Ghenev PI, Aloe L. Nerve growth factor levels and mast cell distribution in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 159: 57-66.

9. Chaldakov GN, Fiore M, Ghenev PI, Beltowski J, Rancic G, Tunçel N, Aloe L. Triactome: neuro-immune-adipose interactions. Implication in vascular biology. *Front Immunol* 2014 March. doi: 10.3389/fimmu.2014.00130

## IV. Адипобиология

10. Chaldakov GN, Stankulov IS, Aloe L. Subepicardial adipose tissue in human coronary atherosclerosis: another neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 2001; 154: 237-238.

11. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova MG, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1023-1031.

12. Töre F, Tonchev AB, Fiore M, Tunçel N, Atanasova P, Aloe L, Chaldakov GN. From adipose tissue protein secretion to adipopharmacology of disease. *Immun Endoc Metab Agents Med Chem* 2007; 7: 149-155.

13. Chaldakov GN. Cardiovascular adipobiology: a novel. Heart-associated adipose tissue in cardiovascular disease. *Ser J Exp Clin Res* 2008; 9: 81-88.

14. Chaldakov GN, Tonchev AB, Fiore M, Hristova MG, Pancheva R, Rancic G, Aloe L. Implications for the future of obesity management. In: Frühbeck G, editor. *Peptides in Energy Balance and Obesity*. CAB International 2009; 369-389.

15. Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A, Atanasova P, Chaldakov GN, Chylinska-Kula B, Beltowski J. Differential effects of statins on endogenous H<sub>2</sub>S formation in perivascular adipose tissue. *Pharmacol Res* 2011; 63: 68-76.

16. Chaldakov GN, Beltowski J, Ghenev PI, Fiore M, Panayotov P, Rancic G, Aloe L. Adipoparacrinology – vascular periadventitial adipose tissue (tunica adiposa) as an example. *Cell Biol Int* 2012; 36: 327-330.

17. Chaldakov GN, Neşe Tunçel N, Beltowski J, Fiore M, Rancić G, Tonchev A, Panayotov P, et al. Adipoparacrinology: an emerging field in biomedical research. *Balkan Med J* 2012; 29: 2-9.

18. Chaldakov GN, Rancic G, Fiore M, Panayotov P, Beltowski J, Bojanic V, Aloe L. Adipoparacrinology of atherosclerosis: Evidence updated. *Immun Endoc Metab Agents Med Chem* 2012, 12, 2-7.

19. Chaldakov GN, Fiore M, Tonchev AB, Aloe L. Adipopharmacology, a novel drug discovery approach: a metabotropic perspective. *Lett Drug Design Discov* 2006; 3: 503–505.

#### **V. Невроагипокринология**

20. Chaldakov GN, Fiore M, Tonchev AB, Hristova MG, Rančić G, Aloe L. The adipose tissue as a third brain. *Obesity Metab* 2009; 5: 94-96.
21. Chaldakov GN, Fiore M, Tonchev AB, Hristova MG, Nikolova V, Aloe L. Tissue with high intelligence quotient: adipose-derived stem cells in neural regeneration. *Neural Regen Res* 2009; 4: 1116-1120
22. Sornelli F, Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen Physiol Biophys* 2009;28:179-183.
23. Chaldakov GN, Fiore M, Tonchev AB, Aloe L. Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology. *Cell Biol Int* 2010; 34: 1051-1053.

#### **VI. Хипотеза за метаботрофен потенциал на агипокини и невротрофини**

24. Chaldakov GN, Fiore M, Hristova MG, Aloe L. Metabotropic potential of neurotrophins: implication in obesity and related diseases? *Med Sci Monit* 2003;9:HY19-21.
25. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, Ghenev PI, Aloe L. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004; 146: 279-289.
26. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2005; 102:169-171.
27. Sposato V, Manni L, Chaldakov GN, Aloe L. Streptozotocin-induced diabetes is associated with changes in NGF levels in pancreas and brain. *Arch Ital Biol* 2007; 145: 87-97.
28. Chaldakov GN, Fiore M, Tonchev AB, Dimitrov D, Pancheva R, Rancic G, Aloe L. Homo obesus: a metabotropic-deficient species. Pharmacology and nutrition insight. *Cur Pharm Design* 2007; 13: 2176–2179.
29. Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. *Rev Neurosci* 2009; 20:133-145.
30. Chaldakov GN, Tonchev AB, Aloe L. NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokines to metabokines. *Riv Psichiatr* 2009;44:79-87.
31. Chaldakov G. The metabotropic NGF and BDNF: an emerging concept. *Arch Ital Biol* 2011;149:257-263.
32. Yanev S, Aloe L, Fiore F, Chaldakov GN. Neurotrophic and metabotropic potential of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Linking cardiometabolic and neuropsychiatric diseases. *World J Pharmacol* 2013; 2: 92-99. DOI:10.5497/wjp.v2.i4.92
33. Chaldakov GN, Fiore M, Rancic G, Beltowski J, Rancic G, Nese T, Aloe L. An integrated view: Neuroadipocrinology of diabetes. *Ser J Exp Clin Res* 2014; 15: 61-69. DOI: 10.2478/SJECR-2014-0008
34. Chaldakov GN, Aloe L, Tonchev AB, Fiore M. From Homo obesus to Homo diabetes: Neuroadipology insight. In: C. Nóbrega, R. Rodriguez-López, editors. *Molecular Mechanisms Underpinning the Development of Obesity*. Chapter 11. Springer International Publishing, Switzerland, 2014. DOI 10.1007/978-3-319-12766-8\_11



*Тази фотография е направена на 21 април 2009 г. в Рим по време на международен симпозиум, посветен на 100-ния рожден ден на Рита Леви-Монталчини. Отляво надясно: Луиджи Алое, Рита Леви-Монталчини, Георги Чалдъков.*

КЛЕТЪЧНА БИОЛОГИЯ. Учебник за студенти по медицина, дентална медицина и биология

Автор и редактор: Георги Никол Чалгъков

Второ преработено, разширено и допълнено издание

Коректор: Огнян Антоу

Прегпечат: Жанета Рагкова

Дизайн на корицата: Огнян Антоу, Жанета Рагкова

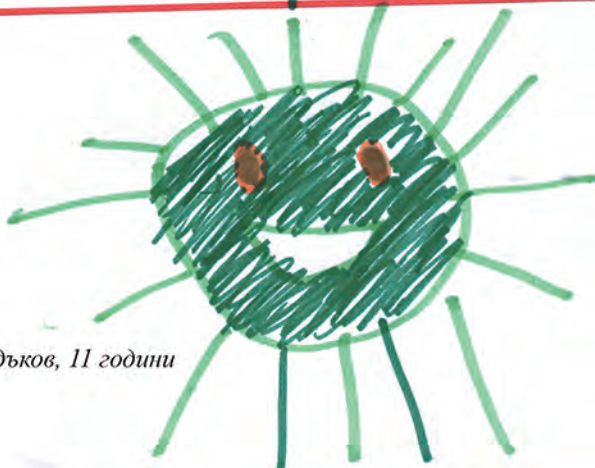
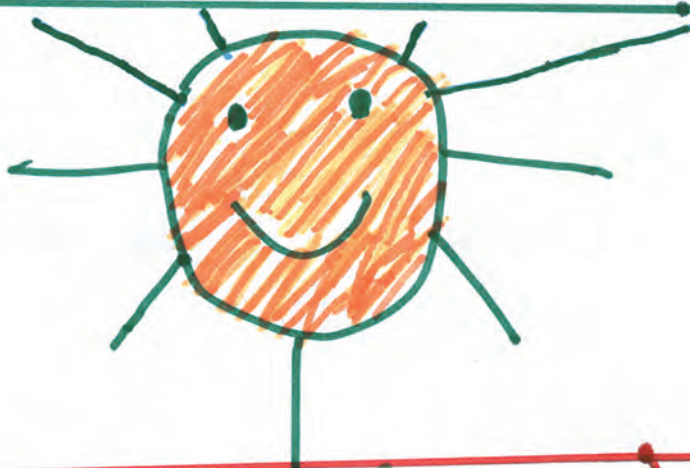
Печат: Хеликс Прес

© Медицински университет - Варна

2014

ISBN 978-619-7137-37-8

# ПОТОК НА АСОЦИАЦИИ





Учебникът за студенти по медицина, дентална медицина и биология, както и за докторанти и всички любознателни колеги, е второ, разширено и допълнено издание (първо издание 1996 г.) и съдържа съвременна информация и знания за молекули, структури и функции (МСФ) на клетки и екстрацелуларен матрикс (ЕЦМ). Водеща цел е студентите смислено да опознаят и разберат клетъчно-молекулните механизми на болестите и тяхната превенция и терапия (БПТ). Учебникът е представен на отличен език, илюстриран с микрографии, схеми и таблици, както и с етимологични справки и автори science-in-fiction (наука в разкази). Това е книга на принципа и детайла едновременно. Учебникът е интерактивен – опознавайте клетъчната биология, опознавайте и автора.

Чудесно произведение, оригинален замисъл и перфектно изпълнение. В този учебник проличава големият опит на автора като преподавател и учен, натрупал се в резултат на десетилетния къртовски и креативен труд. Текстът е написан много интересно и с великолепна гугактика. Това е една изключителна новост, която несъмнено ще допринесе за отличната подготовка на студентите и ще улесни дейността на преподавателите и докторантите в областта на клетъчната биология и биомедицината.

**Михаил Давидов**

Професор по анатомия, Медицински факултет, Хамбург, Германия  
Член-кореспондент на Българската академия на науките  
Редовен член на Националната немска академия на науките, Leopoldina, Германия



*Д-р Георги Чалдъков е доцент по хистология в Медицински университет – Варна и гост-професор по клетъчна биология в Италия, Сърбия и Япония. Той е първият учен в света, концептуализирал като адипобиология науката за МСФ на адипозната тъкан в здраве и болест. През 2014 г. получи отличието „Почетен знак със синя лента” на Медицински университет – Варна и бе избран за член на International Academy of Cardiovascular Sciences (FIACS).*

Медицински университет - Варна  
ISBN 978-619-7137-37-8



Цена: 27.00 лв.