

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË
FAKULTETI I SHKENCAVE TEKNIKE MJEKËSORE**

DEPARTAMENTI I LË NDEVE PARAKLINIKE

Disertacion

Paraqitur nga:

Msc. NEILA BAJRAMI

Për gradën shkencore:

DOKTOR I SHKENCAVE

Specialiteti: MIKROBIOLOGE

SËMUNDJET PRIONIKE TE NJERËZIT DHE KAFSHËT

Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Kristaq Bërxfholi

Tiranë, 2015

Disertacion

Paraqitur nga:

Msc. Neila BAJRAMI

Për gradën shkencore:

DOKTOR I SHKENCAVE

Specialiteti: Mikrobiologe

SËMUNDJET PRIONIKE TE NJERËZIT DHE KAFSHËT

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Dr. Kristaq Berxholi**

Mbrohet më dt. _____ para Jurisë:

- | | | |
|----|-------|--------------------------------|
| 1. | _____ | Kryetar |
| 2. | _____ | Anëtar (<i>Oponent</i>) |
| 3. | _____ | Anëtar (<i>Oponent</i>) |
| 4. | _____ | Anëtar |
| 5. | _____ | Anëtar |

Tiranë, 2015

PASQYRA E LËNDËS

Pasqyra e lëndës	3
Parathënie	5
Objekti dhe qëllimi i studimit	6

KREU I: KONSIDERATA TE PËRGJITHSHME PER BIOLOGJINË E PRIONEVE

1.1 HISTORIA E NJOHJES SË PRIONEVE.....	7
1.2 SËMUNDJET PRIONIKE TE NJERËZIT DHE KAFSHËT.....	8
1.3 NJE PËRSHKRIM I SHKURTËR I SËMUNDJEVE PRIONIKE TE NJERIU.....	9
1.3.1 Sëmundja Creutzfeldt-Jacob sporadike(sCJD).....	9
1.3.2 Insomnia fatale familjare (FFI).....	10
1.3.3 Insomnia fatale sporadike (sFI).....	11
1.3.4 Sëmundja gjenetike ose familjare Creutzfeldt-Jacob (f/gCJD)	11
1.3.5 Sindroma Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS).....	12
1.3.6 Sëmundja Creutzfeldt-Jacob iatrogjenike (i CJD).....	12
1.3.7 Sëmundja Kuru.....	13
1.3.8 Sëmundja variant CJD(vCJD).....	14
1.3.9 Prionopatia e ndjeshme ndaj proteazës variabel(VPSPr).....	14
1.4. PRIONET OSE BIOLOGJIA E FOKUSUAR NË INFORMACION.....	15
1.4.1 Dogma qëndrore e biologjisë molekulare	15
1.4.2 Transferimi i informacionit.....	15
1.4.3 A është e saktë dogma?!	16
1.4.4 Kundërshtimet ndaj Dogmës.....	18
1.4.5 Trashëgimia epigjenetike e ndërmjetësuar nga prionet.....	19
1.4.6 Gjendja e re e translacionit revers.....	20
1.5. PRIONET DHE SHAPERONËT MOLEKULARË	21

KREU II: KONCEPTET PËR GJENIN

2.1.TRE ETAPAT E EVOLUCIONIT TË KONCEPTEVE PËR GJENIN.....	24
2.1.1Etapa klasike e koncepteve për gjenin(1906-1950)	24
2.1.2 Etapa neo-klasike e konceptit për gjenin(1950-1970)	25
2.1.3 Etapa e sotme e konceptit për gjenin.....	26
2. 2 KONCEPTET KRYESORE PËR GJENIN.....	27
2.2.1 Koncepti grimcor për gjenin.....	27
2.2.2. Koncepti P i gjenit.....	28
2.2.3 Koncepti D i gjenit.....	28
2.3. SISTEMET E TRASHËGIMISË, TIPET E MODULEVE DHE VEÇORITË E TYRE.....	29
2.4. ANALOGJIA E PROCESIT TË TË MËSUARIT OSE E FORMIMIT TË MODULEVE KULTURORË ME PROCESIN E FORMIMIT TË MODULEVE BIOLOGJIKË	31

2.5. PËRKUFIZIMI I GJENIT DHE PËRCAKTIMI I VLERËS SË INFORMACIONIT TË TIJ.....	31
2.5.1 Modeli modular i gjenit.....	32
2.5.2 Përkufizimi i gjenit	33

KREU III: MODELI BIMODULAR I SËMUNDJEVE PRIONIKE

3.1 STRUKTURA BIMODULARE E NJË MODULI.....	35
3.2 DOGMA ANFINSEN.....	35
3.3 SHAPERONËT.....	36
3.4 MODELI BIMODULAR I SËMUNDJEVE PRIONIKE.....	37
3.4.1 Modeli bimodular i fenotipit normal.....	38
3.4.2. Modeli bimodular për sëmundjet prionike sporadike.....	39
3.4.3 Modeli bimodular për sëmundjet prionike gjenetike(të trashëgueshme ose familiare).40	
3.4.4. Modeli bimodular për sëmundjet prionike të fituar.....	41
3.5 DISKUTIME RRETH MODELEVE BIMODULARË.....	42

KREU IV: NATYRA GJENTIKE E SËMUNDJEVE PRIONIKE

4.1 PRIONET NUK KANË ACIDE NUKLEIKE DHE JANË AGJENTË INFEKTIVË?!	45
4.2 RRETH DETERMINIZMIT GJENETIK.....	46
4.3 NJE BIOLOGJI E FOKUSUAR NË INFORMACION.....	47
4.3.1 Shaperonët jo proteinikë... ..	47
4.3.2 Keqpalosjet proteinike dhe sëmundjet:.....	49
a) Keqpalosja e CFTR	
b) Keqpalosjet e p53 dhe kanceri	
4.4 SËMUNDJET PRIONIKE JANË GJENETIKE POR SA JANË TË TRASHËGUESHME!?!.....	51

KREU 5: KONCEPTI I SHKAKËSISË NË SËMUNDJETT PRIONIKE

5.1 NIVELET E ORGANIZIMIT TË QËNIEVE TË GJALLA SI ZINXHIR SHKAKËSOR.....	54
5.2 RRETH LIDHJES GJENOTIP-FENOTIP.....	56
5.3 MODULET JANË MODELE TË SHPJEGIMIT SHKAKËSOR.....	58
5.4 PYETJA “SI” DHE “PSE” DHE SHKAKU I LARGËT (ULTIMATE) DHE I AFËRT (PROXIMATE)....	59
5.5 SËMUNDJET PRIONIKE JANË SËMUNDJE GJENETIKE.....	59
5.6 PARSIMONIA DHE KUFIZIMET KONCEPTUALE RRETH PRIONEVE.....	62
5.6.1 Sëmundjet prionike dhe parsimonia.....	63
5.6.2 Thelbi i prionopative dhe bashkëveprimi prion-shaperon.....	64
PËRFUNDIME.....	66
LITERATURA.....	67
PËRMBLEDHJE/ABSTRACT.....	73

PARATHËNIE

Mendimi se temë e një disertacioni mund të jetë edhe një çështje teorike nuk është e zakonshme në mjedisin tonë shkencor. Edhe unë do të isha e këtij mendimi në se nuk do më propozohej nga udhëheqësi im, Prof.Dr.Kristaq Bërxfholi, një temë ideo-teorike rreth koncepteve dhe historisë së njohjes për prionet. Fillimisht kam qënë skeptike aq sa mendova të ndryshoja temën e disertacionit. Kështu që iu futa punës me gjysëm zemre por me shfletimin e literatures rreth së mundjeve prionike gradualisht u binda. Ndjem mirë që munda të realizoj një disertacion me temë teorike. E them këtë për disa arsye.

Se pari njohja e dukurisë prion është një privilegj në këndvështrimin e kureshtisë intelektuale. A është e vërtetë se një sëmundje gjenetike ka edhe natyrë infektive?! Si është e mundur që etiologjia e një sëmundje të jetë njëkohësisht gjenetike, sporadike dhe familiare?!

Së dyti në azhornimin tim me një kulturë të gjerë shkencore rreth sëmundjeve prionike u binda se natyra gjenetike e këtyre sëmundjeve shfaqet nga bashkëveprimi pak i njohur i gjenit PRNP me një gjen tjetër i cili është përgjegjës për të ashtuquajturën proteinë X ose për një shaperon proteinik. Prej kësaj më lindi idea dhe propozova modelin bimodular të shfaqjeve të sëmundjeve prionike.

Dhe së fundi arrita të provoja se modeli bimodular që unë propozova shpjegon saktë natyrën gjenetike, sporadike dhe të fituar të këtyre sëmundjeve.

Si përfundim me analizën teorike të problemeve dhe me një rishikim të studimeve rreth prioneve dhe vecanërisht me idenë e modelit bimodular u binda se kisha arritur dicka në njohjen e dukurisë " prion " aq sa të plotësojë kushtet e një pune që kërkohet në lidhje me një disertacion.

Natyrisht kjo punë nuk do të ishte arritur nëse nuk do të kisha konsultimet e përhershme të udhëheqësit tim, të cilin gjej rastin ta falenderoj përzemërsisht. Gjithashtu nuk mund të mos përmend ndihmën e babait tim Prof.Dr.Zyri Bajrami. Madje, dua të theksoj se pikënisja e punës time ka qënë koncepti modular i gjenit si dhe ideja e shkencëtares E. Jablonka në lidhje me egzistencën jo vetëm të një sistemi trashëgimie sic është ai i trashëgimise gjenetike por edhe të sistemit të trashëgimisë epigjenetike, të sjelljeve dhe simbolike.

Falë njohjeve të këtyre studimeve u bë i mundur hartimi i këtij disertacioni.

OBJEKTI DHE QËLLIMI I STUDIMIT

Prionet dhe sëmundjet që ato shkaktojnë kanë tërhequr vëmendjen e shumë studiuesve. Janë dhënë si teza disertacioni shumë studiuesve të rinj, cka tregon se njohja dhe debatet rreth kësaj dukurie gjenetike shërbejnë për formimin e tyre shkencor, intelektual dhe profesional. Gjithashtu është folur se biologjia e prioneve ka tërhequr vëmendjen dhe ka zgjuar interesin e shumë shkenctarëve, gjë që shprehet në morinë e studimeve të shumta e të ndryshme. Pamundësia teknike-profesionale na bën që të ndërmarrim një studim teorik me aspekte historike dhe filozofike, dhe, duke u bazuar në një përvojë modeste rreth moduleve, arritëm të përcaktojmë qëllimin e punës sonë si dhe disa objektiva të këtij studimi:

1. Të bëjmë të njohur biologjinë e prioneve, dijet për të cilat kanë një natyrë të vecantë. Këto dije lidhen me thyerjen e paradigms së vjetër dhe me ndërtimin e një paradigme të re. Duke evidentuar faktin e proteinave që vetëshumohen, diskutohen modelet e mundshme që bëjnë të mundur këtë process. Gjithashtu në këtë studim do të tregohet sesi shfaqet dhe diskutohen dukuritë e panjohura si ato që kanë prionet dhe sesa e vështirë është për opinionin shkencor kapërcimi i kufizimeve konceptuale.
- 2 Të bëjmë të njohur natyrën gjenetike të sëmundjeve prion duke propozuar një model bimodular. Gjithashtu me anë të këtij modeli bimodular do të propozojmë një mekanizëm i cili shpjegon se kur sëmundjet prion kanë tipologji sporadike, gjenetike dhe të fituar.
3. Në punimin tonë do të diskutohen mendimet e ndryshme lidhur me rolin e shaperoneve proteinike dhe kimike në palosje dhe në keqpalosje. Në lidhje me shaperonët do të propozohet mekanizmi sesi funksionojnë modulet epigjenetike si dhe mutacionet e tyre.
4. Nga studimi ynë do të propozohet modeli i shpjegimit shkencor i cili është vetë moduli si njësi e funksionit biologjik. Me këtë shpjegim tentohet të jepet një kontribut modest në fushën e filozofisë së biologjisë. Në përfundim theksojmë se në këtë disertacion do të gjejmë vend disa fenomene pak të njohur në mjedisin tonë intelektual dhe profesional si p.sh. determinizmi gjenetik, sistemi i trashëgimisë gjenetike, epigjenetike si dhe modulet e tyre përkatës, dogma Anfinsen, keqpalosjet proteinike, shaperonet etj.

KREU I

KONSIDERATA TË PËRGJITHSHME PËR BIOLOGJINË E PRIONEVE

1.1 HISTORIA E NJOHJES SË PRIONEVE

Encefalopatitë e transmetueshme spongiforme (TSE), të cilat zakonisht njihen si sëmundje prionike, shkaktojnë te njeriu dhe disa gjatë neurodegjenerimin e pakurueshëm dhe fatal. (Prusiner, 1982) Nga ana biokimike, mekanizmi i përhapjes së sëmundjeve prion, ka të bëjë me ndryshimin konformacional të proteinës qelizore, të shënuar me simbolet PrP^C, në proteinën prion patogjenike, më pak të qëndrueshme dhe pjesërisht rezistente ndaj proteazës, të shënuar PrP^{Sc}.

Prioni, shkurt PrP^{Sc}, është konsideruar përbërësi qëndror i TSE-ve. Sëmundja prionike prototipe, e njohur me emrin anglisht scrapie (scrape nga ang.- kruajtje, cjerrje), prek dhente dhe dhitë. Skrepi është i përhapur në gjithë botën dhe në Europë është njohur para tre shekujve (Cuille and Chelle, 1939). Sëmundje të tjera prionike janë encefalopatia bovine spongiforme (BSE) që prek gjedhët dhe encefalopatia spongiforme që prek drerët (CWD).

Sëmundjet prionike te njeriu janë: Sëmundja Creutzfeldt-Jacob (CJD), Sindromi Gertsman-Sträusler-Scheinker (GSS), Insomnia fatale familiare (FFI) dhe sëmundja Kuru (Khaychuk, 2012) Për të gjithë sëmundjet e lartpërmendura nuk ka një trajtim mjekësor (Zahn, 2009). Toksiciteti qelizor dhe vdekja e neuroneve janë tipare të përbashkëta edhe për sëmundjet neurodegjenerative me keqpalosje proteinike si sëmundja Alzheimer (AD), Parkinson (PD) dhe Huntington (HD). Sëmundjet prionike janë të vecanta apo unikale për shkak të natyrës infektive (Aguzzi et al., 2009).

Origjina e sëmundjeve prionike te njerëzit është e ndryshme. Kështu një variant i sëmundjes Creutzfeldt-Jacob i shënuar vCJD, lind nga konsumimi i mishit të gjedhit të prekur me BSE si dhe nga procedurat mjekësore (transfuzione gjaku nga persona të prekur me këtë sëmundje, terapi të hormonale si p.sh. përdorimi i hormonit të rritjes apo gonadotropines, transplante të korneas nga persona të prekur nga sëmundja prionike, etj.) dhe në këtë rast quhet sëmundja Creutzfeldt-Jacob jatrogjenike (iCJD). Tashmë pranohet se mutacionet autosomike të gjenit PRNP janë shkak i sëmundjeve prionike. Gjithashtu etiologjia e sëmundjeve prionike mund të jetë gjenetike apo familiare, spoardike si dhe e fituar (Mead, 2006).

Në gjysmën e shekullit të kaluar u bë e njohur natyra proteinike e këtij agjenti infektues. Bazuar në të dhënat biokimike të mbledhura në vitin 1967, J.S. Griffith formuloi hipotezën se agjenti infektues që shkakton skrepin është një proteinë vetëreplikuese. Në vitin 1980 provat kimike të Stanley Prusiner hodhen dritë rreth kësaj dukurie të pazakonshme biologjike. Ai tregoi se ndryshimi midis trurit të painfektuar dhe të infektuar vinte nga prania e proteinës PrP^{Sc}. Nga këto të dhëna S. Prusiner formuloi hipotezën e proteinës.

1.2 SËMUNDJET PRIONIKE TE NJERËZIT DHE KAFSHËT

Sëmundjet prionike te njerëzit shkaktojnë neurodegjenerimin d.m.th.dëmtimet e funksioneve konjitive dhe motore (Collinge, 2001). E zakonshme për të gjithë sëmundjet prionike humane është përparimi i shpejtë i demencias, mioklonusi, disartria, ataksia, agnozisa vizuale dhe verbimi kortikal, insomnia dhe në fund shfaqja e mutizmit akinetik. Sic u përmend më sipër sëmundjet prionike janë cregullime të palosjes së proteinës prion qelizore PrP^C. Proteina prion qelizore(PrP^C) përbëhet nga 253 aminoacide. Të 22 aminoacidet e para N-terminal janë këputur nga PrP^C pas transportit të saj në rrjetin endoplazmatik ndërsa 23 aminoacidet e fundit C-terminal këputen pas shtimit të GPI (glikozilfosfatidilinozitol) e cila ndihmon këtë proteinë të lidhet me sipërfaqen e jashtme të membranës qelizore.

Proteina PrP mund të egzistojë në dy forma : një proteine prion normale qelizore(PrP^C) dhe një izoformë e kësaj proteine e cila është e keqpalosur dhe patogjenike (PrP^{Sc}). Të dy konformacionet PrP^C dhe të PrP^{Sc} kodohen nga gjeni PRNP i cili ndodhet ne krahun e shkurtër te kromozomit 20 (20 p1.3). Izoforma PrP^{Sc} ndryshon nga izoforma PrP^C në strukturën sekondare dhe terciare. Kjo do të thotë se të dy këto izoforma kanë të njëjtën renditje të aminoacideve dhe për rredhje vijnë nga i njëjti gjen. Prania e shtresave beta tek izoforma PrP^{Sc} e bën këtë të fundit shumë rezistente ndaj proteolizës, desinfektimit dhe metodave të dekontaminimit kimik dhe fizik. Përkundrazi, PrP^C degradohet tërësisht nga proteazat.

Sot njihen 16 variante të sëmundjeve prion, prej të cilave 9 tek njeriu dhe 7 tek kafshët. Etiologjia, bujtësi si dhe viti i përshkrimit të cdo sëmundje janë dhënë në tabelën1.

Tabela 1 Të dhënat kryesore për sëmundjet prion te kafshët

Sëmundjet	Bujtësit	Etiologjia	Viti
Scrapie	Delja,dhia	Epanjohur	Shek.18
TME	Bukla,Mustela sp.	Infektohet nga gjedhet	1947
CËD	Dreri	E panjohur	1967
BSE	Gjedhi	E panjohur	1986
EVE		Infeksion nga BSE	1986
FSE	Macet	Infeksion nga BSE	1990
NHP	Lemuret	Infeksion nga BSE	1996

Tabela 2 Të dhënat kryesore për sëmundjet prion te njeriu

Sëmundjet	Bujtësit	Etiologjia	Viti
Kuru	Njeriu.	Kanibalizmi	1957
sCJD	Njeriu	Shndërrimi i i PrP ^C ne PrP ^{Sc} , mutacion	1920
f/gCJD	Njeriu	Mutacion i PRNP	1924
GSS	Njeriu	Mutacion i PRNP	1936
iCJD	Njeriu	Nga kontaminimet	1974
FFI	Gjeni PRNP		1986
vCJD	Gjeni PRNP	Infesion nga BSE	1996
sFI	Gjeni PRNP	Konversioni i PrP ^C ne Pr ^{Sc}	1999
VPSPr	Gjeni PRNP	Konversioni PrP ^C ne PrP ^{Sc}	2008

Si u përmend më lart, shkronjat Sc i referohen fjalës scrapie e cila nënkupton sëmundjen e parë dhe më të vjetër të TSE. Këto shkronja dallojnë izoformën patogjenike, PrP^{Sc} nga izoforma normale, PrP^C. Në disa raste izoforma patogjenike shkruhet përkatësisht sipas sëmundjeve të vecanta si p.sh. PrP^{CJD} për sëmundjen Creutzfeldt- Jacob etj.

1.3 NJE PËRSHKRIM I SHKURTËR I SËMUNDJEVE PRIONIKE TE NJERËZIT

Sëmundjet prionike te njerëzit kanë shumë anë të përbashkëta, por edhe disa dallime shpesh edhe të konsiderueshme. Për këtë qëllim më poshtë jepen përshkrimet e shkurtra të sëmundjeve prion te njerëzit.

1.3.1 Sëmundja Creutzfeldt-Jacob sporadike(sCJD)

Sëmundja Creutzfeldt-Jacob sporadike përbën 85% të të gjithë rasteve me CJD. Incidenca vjetore në botë është 1-2 raste në një milionë banorë. Prek në mënyrë të njëjtë të dy sekset. Njerëzit që preken më shumë nga sCJD janë të moshës 55-75 vjeç. Megjithatë janë njohur rastet kur kjo sëmundje ka prekur njerëz nën 20 vjeç dhe mbi 90 vjeç.

Tek të sëmurët vëzhgohet demencia progresive, moskordinime muskulare dhe anomali vizuale e në të folur. Në kulmin e sëmundjes personat e prekur kalojnë në gjendjen e mutizmit akinetik (të sëmuret nuk reagojnë ndaj stimujve të jashtëm), (Mead et al., 2003).

Prania e ndryshimeve spongiforme dhe shpërndarja e e proteinës PrP^{Sc} në Sistemin Nervor Qëndror janë karakteristika dalluese të pacientëve me sCJD. Gjithashtu vlen të përmendet prania e pllakave amiloide në 5-10% të rasteve (Belay, 1999; Kawauchi et al., 2006).

Në bazë të vëzhgimeve kliniko-patologjike janë përshkruar variante të ndryshëm të sCJD. Varianti i quajtur amaurotik ose Heidenhain është karakterizuar nga një demencia e shpejtë progresive, mioklonus, çrregullime pamore si halucinacionet, agnozi vizuale dhe verbim kortikal me një kohëzgjatje të shkurtër të sëmundjes.

Varianti i quajtur Brownell dhe Oppenheimer është karakterizuar nga një ataksi e hershme cerebelare dhe nga një demencia relativisht e vonshme.

Forma talamike është karakterizuar nga demencia dhe nga çrregullime motorike ndërsa varianti panencefalik japonez është karakterizuar nga dëmtime të mëdha të lëndës së bardhë si dhe nga një dekurs i ngadalshëm i sëmundjes (Belay, 1999; Brandel, 2004; Cornelius et al., 2011)

Në bazë të gjetjeve klinike, biologjike, elektrofiziologjike dhe neuropatologjike, rastet e sCJD mund të klasifikohen si të mundshme, që mund të ndodhin me një farë probabiliteti dhe si ngjarje që ndodhin me siguri pothuajse të plotë. Rastet e mundshme janë karakterizuar nga një demencia e shpejtë progresive, mutizmit akinetik dhe sëmundja nuk zgjat më shumë se dy vjet.

Këto raste quhen ngjarje që kanë gjasa të ndodhin kur zbulohet një proteinë karakteristike. Së fundi rastet e sëmundjeve që ndodhin me siguri pothuajse të plotë karakterizohen nga prania e ndryshimeve spongiforme, d.m.th. nga reagimi I PrP^{Sc} në tru. Simptomat e sCJD mund të shikohen si të sëmundja Alzheimer. Tomografia e kompjuterizuar (CT) zbulon atrofi në trurin e mesëm.

Rezonanca manjetike(MRI) zbulon atrofi të trurit në më shumë se ne 50% të rasteve. Pothuajse të gjithë rastet e sCJD tregojnë sinjale të ndryshuara elektroencefalografike (EEG). Aktiviteti i valëve mbetet i ulët dhe zhduket me rëndimin e sëmundjes. Forma pseudo-periodike e kompleksit valor është karakteristike e EEG në rastet e sCJD (Brandel, 2004)

Fenotipet klinikopatologjikë dhe molekularë të sCJD janë tepër të ndikuara dhe të përcaktuara nga gjeni PRNP. Prania e polimorfizmit të gjenit PRNP si në sekuencat rregulatore dhe koduese është i lidhur me predispozitat e zhvillimit të sëmundjes.

Polimorfizmi i proteinës PrP në pozicionin 129 në lidhje me metioninë dhe valinën (M129V) është një faktor i fuqishëm risku për zhvillimin e sCJD. E njëjta gjë mund të thuhet për polimorfizmin E219K. Polimorfizmi E219K është gjetur vetëm në popullatat aziatike. Gjithashtu këto popullata janë më shumë homozigotike për metioninën në kodonin 129 se sa ne popullatat të Europës perëndimore. (Mead et al., 2003; Soldevila et al., 2003) , Heterorogjeniteti klinik fenotipik i vëzhguar në rastet e sCJD ndoshta i atribuohet shtamave të ndryshme të prioneve.

Ç'është ky shtam? Një shtam është përkufizuar nga ana biokimike në lidhje me përqindjen e fragmenteve të PrP^{Sc} me teknikën Eeastern blot. Tre gjenotipet e M129V si 129MM,129MU dhe 129UV dhe dy tipet e shtamit, tipi 1 dhe tipi 2, formojnë së bashku 6 kombinime të ndryshme (M1,MV1,VV1,MM2,MV2,VV2), të cilat i korrespondojnë fenotipeve të ndryshëm klinik të sCJD.

1.3.2 Insomnia fatale familjare (FFI)

Nga viti 1986 sëmundja demencia talamike, njihet me emrin insomnia fatale familjare(FFI) e cila trashëgohet si tipar autosomik dominant. Kjo sëmundje shkaktohet nga mutacioni D178 N në gjenin PRNP i cili lidhet me polimorfizmin M129V dhe konkretisht me metioninën (M). Kur i njëjti mutacion në kodonin 129 lidhet me valinën (V), çon në formimin e fenotipeve të ndryshëm të gCJD (Lugaresi et al.,1986; Will et al., 1996; Mastrianni et al,1999). Me FFI janë bërë të nohur 100 raste që i përkasin 40 familjeve të disa vëndeve si Italia,Gjermania, Austria,Spanja, Britania e Madhe , Franca, Finlanda, Sh.B.A., Australia, Japonia, Kina dhe Maroku (FFI prek në mënyrë të barabartë si meshkujt ashtu dhe femrat dhe pa patur asnjë ndryshim midis gjenotipeve 129 MM dhe 129 MV.

Megjithatë sëmundja zgjat më pak në personat me gjenotip I29 MM. Të sëmurët me FFI i përkasin moshës nga nga 20 deri në 72 vjeç dhe mund të jetojnë pas shfaqjes së sëmundjes nga 8 deri në 72 muaj ose mesatarisht 18,4 muaj. Simptoma klinike është gjumi i ndërprerë. Të sëmurët me FFI vuajnë nga mioklonusi (ngërçi) ataksia (çrregullime në koordinimin e lëvizjeve), disartria (çrregullime të të folurit si pasojë e ngërçeve muskulare), disfagia (mosgëllitja) etj. Pagjumësia, mioklonusi dhe disfunksionet autonome janë më të rënda në personat me gjenotip 129MM kurse ataksia, disartria dhe konvulsionet janë karakteristike për personat me gjenotip 129MV (Belay, 1999; Brandel, 2004; Capellari et al., 2011; Montagna et al.,2003;Gambetti et al., 2003). Polisomnografia është shumë e dobishme për diagnozën e sëmundjes. Ajo jep të dhëna për zvogëlimin e kohës së gjumit dhe për kalimet e çrregullta midis fazave të gjumit. Teknika

PET d.m.th tomografia me emetim të pozitronëve, është një mjet tjetër i dobishëm për diagnozën e FFI.

1.3.3 Insomnia fatale sporadike (sFI)

Një formë sporadike e insomnisë fatale është raportuar për herë të parë në vitin 1999. Pacientët shfaqin shenja klinike dhe neuropatologjike të ngjashme me FFI por tek subjektet me sFI nuk njihen as histori familjare dhe as mutacione në gjenin PRNP.

Të gjithë pacientët janë 129 MM d.m.th. homozigotë për kodonin I29. Të 24 rastet me sFI kanë qenë 129 MM dhe ishin përhapës të PrP^{Sc} të tipit 2.

Ka ngjashmëri tek të sëmurët me sFI me ata të sCJDMM2. Tek të sëmurët sCJDMM2 korteksi cerebral është shumë më i dëmtuar se te të sëmurët sFI.

1.3.4 Sëmundja gjenetike ose familjare Creutzfeldt-Jacob (f/gCJD)

Sëmundja gjenetike ose familjare Creutzfeldt-Jacob (f/gCJD) karakterizohet nga një mutacion dominant në gjenin PRNP. Ka një rajon me 5 përsëritje në proteinën PrP nga mbetje 51 në 99 ku përfshihet nanopeptidi PQQGGGWGQ dhe 4 përsëritje tandem oktapeptide (PHGGGGWGQ)⁴. Mbasi më shumë se 50% e rasteve me fCJ nuk kanë të afërm me këtë sëmundje, d.m.th nuk ka një histori familjare positive për CJD, termi CJD gjenetik (gCJD) përdoret më shumë se fCJD. Ashtu si tregojnë të dhënat familjare dhe gjenealogjike, ka një variacion të penetrancës dhe ekspresivitetit të mutacioneve të gCJD.

Incidenca e gCJD është 5-15% e të gjithë rasteve të CJD. Megjithatë natyra familjare e gCJD ka qenë njohur që nga viti 1920 mutacionet e lidhur me këtë sëmundje janë raportuar për herë të parë në vitin 1989, vetëm dy vjet pas zbulimit të gjenit PRNP (Belay, 1999; Gambetti et al., 2011; Kretschmar et al., 1986).

Frekuenca e mutacioneve të gjenit PRNP ndryshon sipas vendeve. Si për çdo gjen tjetër edhe në këtë rast, ka ngjashmëri e dallime gjeografike dhe etnike

Po ashtu si CJD edhe fenotipi kliniko patologjik i gCJD ka një korelacion të fortë me gjenotipet e kodonit 129 dhe me tipet e PrP^{Sc}.

Edhe në këtë sëmundje mutacionet luajnë rol si faktor të shfaqjes së saj.

Ka polimorfizma të gjenit PRNP, veç atij të kodonit 129(M129V), por nuk njihet ndikimi i tyre në karakteristikat e sëmundjes.

Janë vënë në dukje disa ndikime të mutacioneve të gjenit PRNP në patogjenezën e gCJD: rritja e veçorive të gCJD për t'u agreguar dhe rritja e mundësisë për t'i mbajtur të agreguar molekulat PrP në rrugët sekretore si dhe modifikimi i urave molekulare dhe i bashkëveprimeve të lidhjeve hidrogjenore.

1.3.5 Sindroma Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

Mutacionet e gjenit PRNP që trashëgohen si tipare dominante autosomike, mund të çojnë në një formë tjetër të TSE-ve humane e quajtur Sindroma Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS). Incidenca e GSS është 1 në 100 milion njerëz për një vit (Belay, 1999).

GSS shfaqet midis moshës 30-60 vjeç dhe zgjat nga 3.5 deri në 9.5 vjet (Progresioni i sëmundjes është i ngadaltë). Simptomat klinike të cilat shprehin variacione brenda familjes dhe midis brezave, janë ataksia, demencia, dismetria okulare, disartria, mioklonusi, parapareza spastike, shenja të Parkinsonit, hiporefleksia ose arefleksia në ekstremitetet e poshtme (Belay 1999; Brandel, 2004; Bianca et al., 2003)

Megjithatë në pacientët japonezë ndeshemi edhe me hiperefleksinë ku individët bartin mutacionin P102L. Në GSS gjumi ndryshon. Polimorfizmi M129V i PRNP ndikon në fenotipin e sëmundjes. Kur lidhet me alelin V129 i cili është shkaktari i zakonshëm i GGS, zotërojnë shenja psikiatrike të tilla si apatia dhe depresioni.

EEG përdoret rrallë në diagnostikimin e GGS. Në përgjithësi të dhënat neuropatologjike të pacientëve me GGS paraqiten me pllaka amiloide të shumta, mikrogliozë astrocitare, humbje të neuroneve etj.

1.3.6 Sëmundja Creutzfeldt-Jacob iatrogjenike (i CJD)

Sëmundja Creutzfeldt-Jacob iatrogjenike (i CJD) është përshkruar për herë të parë në vitin 1974 tek një person i cili kishte bërë një transplant të kornesë së syrit të marrë nga një kadavër që kishte patur CJD (Duffy et al., 1974).

Që nga ajo kohë ka disa raste që lidhen me transmetimin iatrogjenik të CJD. Në këto raste kontaminimi bëhet nga përdorimi i gjilpërave të EEG intracerebrale, instrumentave neurokirurgjikale, transplaneteve të dura mater e marrë kjo e fundit nga kadavrat e kontaminuara si dhe injektiveve intramuskulare të hormonit të rritjes ose të gonadotropinës të marra po ashtu nga kadavrat e kontaminuara me CJD.

Përqindja e lartë e rasteve me iCJD i atribuohet trajtimit me hormonin e rritjes (hGH) gjë që ka ndodhur më shpesh në Francë, kurse ajo me dura mater ka ndodhur në Japoni (Belay, 1999; Wadsworth et al., 2008)

Nga rreth 30 mijë fëmijë të trajtuar me hormonin e rritjes është vëzhguar se 1 në 100 fëmijë është i prekur nga iCJD.

Të dhënat klinike patologjike të iCJD në rastet kur individët janë trajtuar me hormonin e rritjes iu ngjajnë atyre pacientëve me sëmundjen kuru (shih më poshtë).

Homozigotët 129 MM ka rrezik ta shfaqin këtë sëmundje, ku periudha e inkubimit të së cilës është e gjatë nga 4.5 vjet deri në 25 vjet dhe me mesatare 12 vjet (Belay, 1999; Brandel, 2004).

Përkundrazi, të dhënat klinokopatologjike të iCJD të lidhur me përdorimin e dura mater ose me instrumentat kirurgjikale të kontaminuar iu ngjajnë të sëmurëve me sCJD.

Zgjatja mesatare e sëmundjes është 18 muaj dhe periudha e inkubacionit luhetet nga 1.5-18 vjet.

1.3.7 Sëmundja Kuru

Kuru është sëmundja e parë prionike për të cilën është treguar kalimi i saj tek shimpanzeja me anë të futjes të homogjenatit të trurit prej pacientëve me sëmundjen Kuru (Gajdusek et al., 1966). Kjo sëmundje është shfaqur vetëm në grupin linguistik Fore të Guinesë së Re Papua dhe të fqinjëve të tyre me të cilin ky grup bënte lidhjet martesore.

Në këta popuj praktikohet kanibalizmi ritual, njerëzit konsumojnë kufomat e të afërmëve të tyre në shenjë respekti dhe adhurimi. Gratë dhe të rinjtë e të dy sekseve preken më shumë nga sëmundja Kuru pasi ata konsumonin trurin apo organet, ndërkohë që burrat preken më pak pasi konsumojnë pjesët muskulore.

Epidemia Kuru vret 1-2 % të popullatës. Me ndalimin e këtij rituali nga autoritetet australiane rreth viteve 1950-1960, përqindja e sëmundjes ka rënë.

Kanibalizmi ritual është vëzhguar që në vitin 1920 dhe shkencëtarët e zbuluan shpejt etiologjinë e saj. Është interesante të përmendim periudhën e gjatë të inkubimit të kësaj sëmundje. Studimet e disa autorëve (Mead et al., 2003; Belay, 1999) kanë gjetur se inkubimi zgjat më shumë se 50 vjet. Në grupin Fore ka vepruar fuqimisht seleksioni natyror në kodonët 127 dhe 129 të gjenit PRNP.

Heterozigotia e këtyre kodonëve është një faktor rezistence për sëmundjen Kuru dhe kjo shikohet në përqindjen e lartë të tyre gjatë ngjarjeve të epidemive Kuru.

Të sëmurët me Kuru kalojnë tre etapa: a) ambulante (pacientët mund të ecin) b) etapa sedentare (pacientët nuk ecin por rrinë ulur apo shtrirë) dhe c) etapa terminale (pacientët nuk mund të bëjnë lëvizje të kontrolluara).

Tek të sëmurët me Kuru vëzhgohen dridhje, ataksi , lëvizje koreiforme etj. Depozitimi i PrP^{Sc} vëzhgohet në SNQ(Liberski, Brown 2009; Brandner et al., 2008).

Veçoritë neuropatologjike si spongioza, humbja e neuroneve dhe mikroglioza astrocitare mund të shihen qartë në SNQ dhe kryesisht në lëndën gri.

Sëmundja Kuru mendohet se shkaktohet nga konsumimi i mishit të të sëmurëve me sCJD. Në këtë përfundim shkencëtarët kanë arritur pasi kanë vëzhguar disa ngjashmëri molekulare dhe neuropatologjike të prioneve që shkaktojnë sëmundjen Kuru, sCJD dhe iCJD (Wadsworth et al. 2008).

Studime të ngjashme kanë zbuluar ndryshime në dinamikën e transmetimit, në patogjenezë dhe në neuropatologjinë e sëmundjes Kuru dhe vCJD. Si Kuru ashtu dhe vCJD transmetohen nëpërmjet rrugës orale.

Megjithatë një studim i ri ka treguar se sCJD, BSE dhe skrepi janë të ndryshme nga sëmundja Kuru në lidhje me kohën e inkubimit, me neuropatologjinë dhe me përfshirjen limforetikulare.

Autorët janë të mendimit se në këto ndryshime mund të ketë vend një farë izolimi gjeografik (Manuelidis et al.,2009; Manuelidis, 2010).

1.3.8 Sëmundja variant CJD(vCJD)

Dhjetë pacientët e parë me variantin e ri (nv) ose thjeshtë me një variant të CJD (nvCJD) janë raportuar për herë të parë në Britaninë e Madhe në vitin 1996 (Will et al., 1996; Wadsworth et al., 2008).

Mosha e këtyre pacientëve ishte relativisht e re, nga (6 deri 39 vjeç) dhe ata shfaqnin më shumë shenja psikiatrike sesa neurologjike si ataksia apo demencia progresive (Will, 2003). Janë bërë të njohur rreth 219 raste me vCJD prej të cilëve 8 vende europiane dhe 4 janë joeuropiane. Pjesa më e madhe e rasteve (172 individë) janë raportuar vetëm nga Britania e Madhe (Beeke, 2010).

Si shenja të kësaj sëmundje përmendim axhitimin, agresionin, depresionin, ankthin, apatinë, insomninë, përqëndrimin e ulët, deluzionin paranoid etj.,

Në disa pacientë shfaqen çrregullime ndjesore parestezia, disestezia. Simptomat neurologjike ndodhin të paktën 6 muaj pas shfaqjes të simptomave psikiatrike.

Ato kanë të bëjnë me ataksinë, me dëmtime konjitive, me lëvizje të pavullnetshme të cilat mund të jenë distonike, koreiforme, ose mioklonike.

Mosmbajtja e urinës , palëvizshmëria dhe mutizmi akinetik janë shfaqje të mëvonshme. Vdekja ndodh shpesh nga infeksionet.

Mosha mesatare e shfaqjes së sëmundjes është 29 vjeç, dhe zgjatja e saj është mesatarisht 18 muaj d.m.th. e ngjashme me sëmundjen Kuru dhe iCJD(Belay, 1999).

Karakteristikë dalluese e vCJD është prania e pllakave amiloide e tipit Kuru e rrethuar me lezione spongiforme. Ndryshimet spongiforme ndodhin më shumë në ganglionet bazale dhe në talamus. Është e njohur se të gjithë pacientët me vCJD janë homozigotë (129 MM).

Shumë shpejt pas raportimit të 10 rasteve me vCJD mbasi u bënë studime epidemiologjike, eksperimentale të sëmundjes të minjtë dhe tipizimet biokimike, shkencëtarët filluan ta lidhin etiologjinë e vCJD me infeksionet prej prioneve BSE(Will, 2003).

1.3.9 Prionopatia e ndjeshme ndaj proteazës variabel(VSPPr)

Në vitin 2008, një formë e re e demencias atipike u pa në 11 pacientë. Të gjithë pacientët ishin homozigotë për kodonin 129 dhe shumica e tyre kishin të afërm me dëmtime konjitive. Nuk është diktuar ndonjë mutacion tjetër.

Sëmundja zgjat 2 vjet më shumë se sCJD. Po ashtu si sCJD dhe tek VSPPr vëzhgohen individë me gjenotip 129 MM, 129 MV dhe 129 VV.

Në këta të sëmurë vihet re izoforma PrPDis. Sipas disa të dhënave(Gambetti et al., 2011)gjenotipi 129 MM duket protektiv ndaj zhvillimit VSPPr.

1.4 PRIONET OSE BIOLOGJIA E FOKUSUAR NË INFORMACION

1.4.1 Dogma qëndrore e biologjisë molekulare

Biologjia ka shumë pak ligje dhe rregulla aq sa shpesh thuhet se i vetmi rregull i saj është se ajo nuk ka asnjë rregull.

Një rregull ose një parim i saj është dogma qëndrore e biologjisë molekulare. Atë e formuloi F.Crick si përgjigje ndaj zbulimit të transkriptimit të kundërt (Temin dhe Mizutani 1970).

Në ato prova u tregua se fluksi i informacionit midis ADN-së dhe ARN-së ishte i dyanshëm (Fig.1.1)

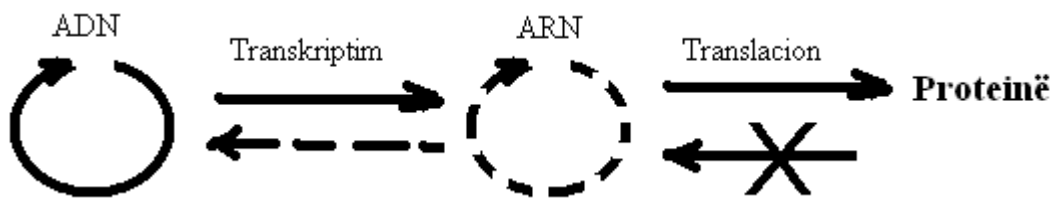


Fig.1.1 Dogma qëndrore e biologjisë molekulare

Sipas kësaj dogme nuk ka asnjë mundësi që informacioni të kalojë nga proteinat te acidet nukleike. Por sipas disa studiuesve nuk ka asnjë arsye që ta konsiderojmë dogmën qëndrore një parim përjashtues (Koonin, 2012).

Ndërkohë prej kohësh, mendohet, se dhe nga ana termodinamike është e pamundur kalimi i informacionit nga proteinat tek acidet nukleikë.

Gjithsesi askush nuk duhet të harrojë se me të drejtë vihet re se çdo reaksion kimik është një proces njohës. (Rebek, 2009)

1.4.2 Transferimi i informacionit

Dogma qëndrore e biologjisë molekulare lidhet me transferimin e quajtur sekuencial të informacionit dhe prej këtij është formuluar hipoteza e sekuencave. Me këtë hipotezë bëhen disa përgjithësime:

1. Dogma tregon rolin dominant të gjeneve (të ADN-së) dhe rëndësinë biokimike të proteinave.
2. Nga dogma vihet në dukje lineariteti i nukleotideve AND-ARN (gjuha nukleike) dhe lineariteti i nukleotideve me aminoacidet, ARN-proteinë (koresponenca e gjuhës nukleike me gjuhën proteinike)

Më tej F.Crick diskutoi se si paloset proteina në një strukturë tridimensionale. Ai propozoi se palosja proteinike është thjesht një funksion i rendit të aminoacideve(Crick, 1958).

Më tej ai shpjegonte se kjo palosje është kruciale për proteinën, por përkohësisht e anashkaloi problemin qëndror të konformacionit tridimensional duke shtjelluar me tepër konformacionin një dimensional të proteinës.

F.Crick e klasifikoi transferimin e informacionit në dy tipe:

Në grupin e parë përfshihet transferimi i informacionit nga ADN-ja në ARN dhe pastaj në proteinë: AND-ARN-proteinë (vija e plotë në fig.1)

Në grupin e dytë përfshihet transferimi i informacionit për të cilin nuk kishte asnjë provë eksperimentale apo ndonjë mbështetje teorike (vija e ndërprerë në fig. 1.2)

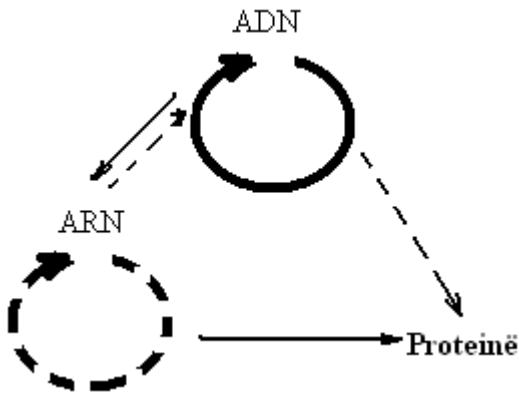


Fig.1.2 Klasifikimi i transferimi te informacionit sipas F.Crick në vitin 1958

Opinionin i përgjithshëm i asaj kohe ishte se tipi i parë i transferimit të informacionit ekziston realisht, kurse tipi i dytë mund të ndodhë rrallë dhe ndoshta mund të mos jetë as real.

Shpesh fjala “dogmë” shkakton irritim dhe kjo gjë vite më parë e bëri F.Crick të tërhiqej nga përdorimi kësaj fjale.

Në një letër që i dërgonte nobelistit francez J.Monod ai e pranoi gabimin e tij dhe pohonte se me fjalën “dogmë “ ai nënkuptonte një mendim të pabazuar ashtu siç quhet një besim fetar.

1.4.3 A është e saktë dogma?!

Dihet se tipi i dytë i transferimit të informacionit u bë i njohur në vitin 1970 (Temin dhe Mizutani 1970). Nga molekula e ARN-së formohet molekula e ADN-së dhe një molekulë e ARN mund të vetëdyfishohet. I vetmi transferim që mbeti si “mollë e ndaluar” ishte transferimi i informacionit nga ADN te proteina d.m.th. translacioni revers ose translacioni i mbrapsht. Këtu shtrohet pyetja: A është translacioni revers i pamundur? Cilat jane provat që tregojnë mosekzistencën e translacionit revers?

1. Fakti se ende nuk është bërë i njohur translacionit revers nuk do të thotë se është i pamundur. Mungesa e provave nuk është provë e mungesës (Biro, 2014)

2. Procesi i translacionit jo revers është kompleks dhe kjo tregon se ky transferim revers është akoma më i vështirë.

Po ky argument gjithsesi nuk është shkencor.

3. Proteina ka një strukturë tridimensionale (3D) e cila është thellbësore për funksionin e saj dhe transferimi i informacionit 1D në informacion 3D (ose e kundërta) është shumë kompleks. Është e domosdoshme shkruan F.Crick, të lëmë mënjanë procesin e palosjes dhe të postulojme se vargu polipeptid vetëpaloset. Kjo gjë përkohësisht redukton problemin nga tridimensional në njëdimensional. Kështu për të njëjtën arsye transferimi i informacionit nga proteina te acidi nukleik është i pamundur.

4. Një argument i fortë kundër mundësisë së translacionit revers është se kodi gjenetik i Nirenberg-ut është i përsëritur kështu që translacioni është një proces humbës i informacionit dhe rindërtimi i një informacioni të humbur natyrisht është i pamundur. Ky argument nuk ishte i njohur deri në vitin 1964 kur u dë shifrua kodi gjenetik dhe zakonisht nuk përmendet në të mirë të Dogmës së F.Crick-ut të vitit 1958.

5. Nuk ka asnjë lidhje steriokimike midis kodoneve dhe aminoacideve që ata kodojnë. Një lidhje e tillë do të ishte e pritshme për çdo formë të transferimit të informacionit. Ky pohim është një dogmë tjetër e Crick-ut. Ajo njihet si hipoteza e “aksidentit të ngrirë”(Crick, 1968). Ky pohim është hedhur poshtë.

6. Sinteza e proteinës nga acidi nukleik është një seri e reaksioneve enzimatike dhe reaksionet e enzimave janë të kthyeshme, prej këtej pritej që çdo reaksion enzimatik i përshtirë në translacion do të ishte i kthyeshëm , reversibël. Si pasojë i tërë translacioni do të ishte reversibël.

7. Të gjithë proceset natyrore e materiale zhvillohen sipas ligjit të dytë të termodinamikës ku rregulli apo rendi zëvendësohen me crregullësinë dhe nxehtësinë. I vetmi proces natyror që bën përjashtim është Jeta në të cilën rregullësia krijohet nga crregullësia. Translacioni është një proces ku informacioni humb: një protein përmban 1/3 e informacionit që është i pranishëm në fragmentin përkatës të acidit nukleik.

Po si Dogma e F.Crick-ut mbijetoi mbi 60 vjet dhe arriti një status të lartë? (Biro, 2014). Një gjë dihet: dogma nuk është plotësisht e gabuar. Asnjëherë nuk janë gjetur prova se translacioni revers ekziston.

Nga ana tjetër mos hedhja poshtë vit pas viti ka krijuar një feedback pozitiv që ka fuqizuar dogmën e cila në fund të fundit u bë aq e fuqishme sa vetëm ekzistenca e saj ishte e mjaftueshme për të ndaluar provat e një laboratorit shkencor dhe botimet e artikujve në lidhje me të.

Gjithashtu për mbajtjen gjallë te Dogmës së F.Crick-ut ka edhe disa arsye indirekte :

1.Dogma e Crick-ut është e pajtueshme me teorinë Darwiniane sipas së cilës ndryshimet ose variacionet në popullatë janë formuar si rezultat i mutacioneve spontane në acidet nukleike, disa prej të cilave duke zgjidhur më mirë problemet adaptive kanë arritur të mbijetojnë dhe të lënë më shumë pasardhës. Këto ndryshime ndodhin sipas renditjes së mëposhtme: Natyrë-ADN-proteinë-funksion Mbijetesë dhe Riprodhim.Sipas J.C.Biro (2014) në se do të ndodhte renditja e

kundërt d.m.th.ndryshon fillimisht proteina dhe ajo çon në ndryshimin e ADN-së, atëherë do të hapej porta e ideve antidarviniane.

2.Nëse do të ekzistonte rendi i transferimit të informacionit nga proteina tek ADN-ja, atëherë do të ringjallehin idetë dhe pikëpamjet lamarkiste dhe konkretisht do të pranohej se një ndryshim proteinik i simbolizuar si një tipar i fituar gjatë jetës do të trashëgohej tek pasardhësit. Nga ana tjetër, në këtë mënyrë do të sigurohej përshtatja adekuate e cila përjashton mundësinë e veprimit të seleksionit natyror.

3.Proteinat mbartin informacion biologjik ku përfshihet edhe informacioni gjenetik(Bajrami, 2014).

4.Kodi gjenetik është vetëm njëri nga kodet organik (Barbieri, 2008)

5.Mendimi se zinxhirët polipeptide vetëm palosen nuk ishte i bazuar. Megjithatë ky pohim fitoi më vonë bazën e tij nga punimet e Anfinsen-it(1961). Në laborator u vëzhgua se ribonukleaza ripalose pas denaturimit dhe se aktiviteti i saj ruhet në kohë.

Prej kësaj u arrit në përfundimin se informacioni i nevojshëm që një proteinë të fitojë konformacionin e saj përfundimtar tridimensional është i koduar në strukturën e saj primare, d.m.th. në renditjen e aminoacideve në proteinë.

1.4.4 Kundërshtimet ndaj Dogmës

Ka tre kategori kundërshtimesh ndaj Dogmës.Ato janë kundërshtime formale,konceptuale dhe eksperimentale.

1.Ka një gabim formal në paraqitjen e Dogmës.Transferimi i informacionit midis makromolekulave ndodh ose bëhet në dy forma të ndryshme.

Kategoria e parë e transferimit të informacionit është fizik. Ky transferim fizik i informacionit ndodh gjatë transkriptimit dhe translacionit. Në këto raste ka një korespondencë të renditjeve përkatësisht nukleotid-nukleotid dhe nukleotide (kodon)- aminoacid.

Kategoria e dytë e transferimit të informacionit është tipi njohës i transferimit të informacionit. Si shembull të kësaj njohje përmendim informacionin sterik të enzimave ndaj produktit fillestar dhe përfundimtar të një reaksioni kimik.

E tillë është lidhja e faktorëve të transkriptimit me promotorët ose enhanserët apo njohja e vend-prerjes të ADN-së nga enzimat e restriksionit etj. Është e qartë se Dogma e Crick-ut bën fjalë për kategorinë apo tipin e parë të transferimit të informacionit.

Ka mendime se transferimi fizik i informacionit nënkupton automatikisht dhe tipin e dytë të njohjes. Shumë kritika i janë drejtuar Dogmës sepse ka mosmarrëveshje rreth ekzistencës të transferimit të informacionit të tipit njohës midis proteinave ose midis proteinave dhe acideve nukleike.

2. Dogma e Crick-ut nuk njeh asnjë lloj informacioni të proteinave e cila transferohet prej saj por pranohet: a) proteinat palosen në mënyrë spontane(renditja e aminoacideve përmban të gjithë informacionin e nevojshëm për vetëpalosje dhe nuk duhet asnjë lloj tjetër informacion shtesë,

b) transferimi i informacionit të palosjes tre dimensionale nga proteina tek acidi nukleik nuk është i mundshëm.

3. Dogma e Crick-ut nuk njeh ekzistencën e informacionit të palosjes proteinike. Sot ka një literaturë të gjerë mbi prionet (Prusiner 1998), dhe shaperonët (Macavia et al., 2007),(Prusiner, 1998),(Macario, 2007), të cilët bënë të njohur domosdoshmërinë biologjike të informacionit mbi palosjen dhe konfigurimin tridimensional të proteinave.

4. Ka prova të forta për koevolucionin e kodoneve dhe të aminoacideve të koduar prej këtyre kodoneve gjë që bie në kundërshtim me të ashtuquajturin “ aksident i ngrirë” të Crick-ut ku lidhjet aminoacid –kodon janë thjeshtë aksidentale.

5. Mbetjet e aminoacideve bashkëveprojnë në mënyrë preferenciale me kodonet e tyre. Kjo gjë tregon për ekzistencën e një bashkëveprimi specifik nga ana steriokimike midis kodoneve dhe aminoacideve të koduar prej tyre.

Si përfundim mund të thuhet se anjë nga vëzhgimet nuk tregojnë ekzistencën e transferimit të informacionit biologjik të ngjashëm me transkriptimin nga proteinat tek acidet nukleike ose tek një proteinë tjetër .

Megjithatë është i mundshëm depozitimi dhe transferimi i informacionit tridimensional në acidet nukleike (Biro, 2014).

1.4.5. Trashëgimia epigjenetike e ndërmjetësuar nga prionet.

Termi “translacion revers” përdoret për të treguar një proces biokimik në të cilën informacioni molekular në një proteinë P (funksion) është transferuar në një acid nukleik (N) (Biro 2014). Autori i mësipërm anon më tepër se sa duhet në këtë tip informacioni i cili realisht është thjesht një njohje molekulare që bën të mundur bashkëveprimin kimik.

Por autori ka të drejtë kur analizon shembullin e prioneve ku katalizatori kryesor i konversionit PrP^C në PrP^{Sc} është kjo e fundit. Ka dy hipoteza: PrP^{Sc} mund të jetë një proteinë stamp për vetëshkrimin konformacional të PrP^C (ky është modeli i asistencës së stampës dhe përbën hipotezën e parë).

Hipoteza e dytë ka të bëjë me një proces të ngjashëm me kristalizimin. Në këtë rast prionet shumohen në një reaksion zinxhir ku paraprakisht ekziston një bërthamë ose pikë kristalizimi. Ky është modeli i polimerizimit të bërthamëzuar (Toupa et al., 2002).

Mekanizmi i vetëshumimit të induktuar nga një proteinë është tepër interesant në situatën kur varianti struktural, i shkruar Pv e që i korespondon PrP^{Sc} dhe me origjinë nga proteina normale PrP^C , e shënuar Pn, siguron përfitime për qelizat që e bartin atë. Këto qeliza mbijetojnë.

Fenotipi Pv bëhet tipar i trashëgueshëm nga zberthimi mekanik i proteinave citoplazmike pa përfshirjen e një gjenotipi specifik. Si rrjedhojë kjo trashëgimi virtuale e bazuar në proteine ndodh për disa breza.

Trashëgimia gjenetike nëpërmjet proteinës mund të shpjegojë disa vëzhgime ku tiparet e fituara bëhen të trashëgueshme.

Autori (Biro,2014) mendon se kjo ndodh mbasi ky ndryshim nuk përfshihet në gjenotip. Sipas tij shumë shkencëtarë e kanë të vështirë që ta shikojnë këtë si një shembull të translacionit revers ose një transferim revers të informacionit biologjik nga proteinat te acidet nukleike.

1.4.6 Gjendja e re e translacionit revers

Kohë më parë është dhënë mendimi se translacioni revers poliaminoacid mund të ketë ekzistuar në evolucionin prebiotik dhe mund të jetë edhe sot në natyrë por ende i pazbuluar (Biro, 1983), (Craig, 1981).

Tipar i përbashkët i këtyre modeleve është përpjekja për t'i renditur komplekset kodon-aminoacid në një sekuençë stampë peptid ku ndodh polimerizimi i kodoneve dhe përdorimi i produktit si stamp për acidet nukleike.

Në një produkt të tillë, translacioni është bërë për të funksionuar në të kundërt. Kështu, kodi proteinik i koduar në një renditje të aminoacideve është përdorur për të formuar gjene me ADN ose ARN. Pas translacionit revers acidi nukleik është amplifikuar me PCR.

Me shembullin e prioneve ka lindur një problem tepër interesant. Është e mundur që në të ardhmen të sekuençohet proteoma ashtu si ka ndodhur me gjenomen.

Dogma qendrore F.Crick ka që në tepër ndihmëdhënëse në kohën e lindjes së biologjisë molekulare. Por shkenca ka ndryshuar dhe dogma sot nuk është më një përmbledhje e saktë e dijeve tona. Ka mendime se statusi i saj i pa kritikueshëm e bëri atë një dogmë ideologjike, një ide të papajtueshme me shpirtin shkencor të shekullit që përjetojmë. Nuk është e rastit që shkençarë të vendeve dhe të kohëve të ndryshëm kërkojnë të zbulojnë sisteme të tjera të trashëgimisë.

Në vitin 2005 E. Jablonka dhe M. Lamb propozuan katër sisteme të trashëgimisë: sistemi i trashëgimisë gjenetike, epigjenetike, i sjelljes dhe sistemi i trashëgimisë simbolike ose i trashëgimisë kulturore.

Pak vite më vonë këto sisteme trashëgimie u quajtën përkatesisht sistemi i trashëgimisë gjenetike, epigjenetike, neuro-endokrine dhe sistemi i trashëgimisë kulturore (Bajrami,Z. 2014).

Pothuajse 30 vjet më parë, është dhënë mendimi se kodi gjenetik është njëri nga kodet organike (Barbieri, 2008).

Nga të gjithë këto të dhëna rrjedh se biologjia e fokusuar tek gjenet dhe determinizmi gjenetik është një qëndrim shkencor i gabuar. Sa vjen e më tepër po fuqizohet mendimi se e ardhmja e biologjisë është biologjia e fokusuar në informacion.

Në biologjinë e fokusuar në informacion kuptohet idea se acidet nukleikë dhe kodi gjenetik përbëjnë vetëm një pjesë të informacionit sipas të cilit kryhen funksionet e larmishme jetësore.

1.5 PRIONET DHE SHAPERONËT MOLEKULARË

Nga paradigma qendrore e palosjes proteinike të formuluar nga Anfinsen(1973) rrjedh se struktura unike tridimensionale e saj është koduar në renditjen e aminoacideve. Megjithatë ka 2-3 dhjetëvjeçar që kjo paradigmë është objekt i diskutimeve.

Shumë të dhëna tregojnë se në palosjen e proteinave ose në formimin e strukturës së tyre tridimensionale dhe për rrjedhojë edhe natyrën e tyre funksionale ndikojnë dy grupe substancash dhe konkretisht prionet dhe shaperonët.

Në rastin e prioneve është treguar se i njëjti polipeptid në mungesë të një modifikimi posttransacional mund të adaptojnë dy konformacione të ndryshme dhe të qëndrueshme (Fig.1.3)

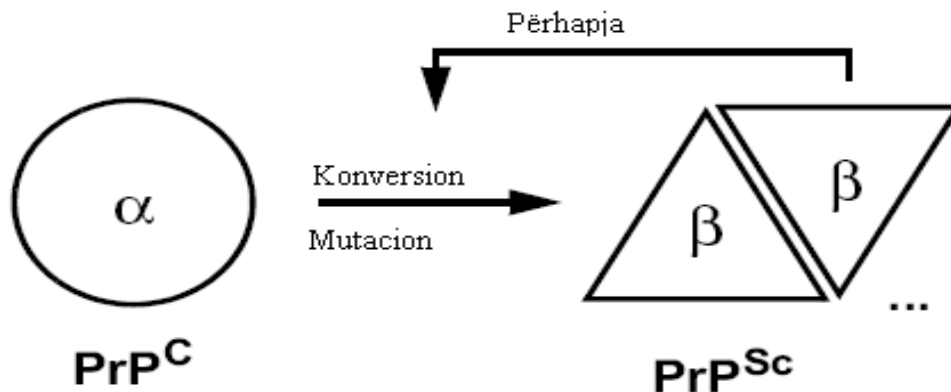


Fig1.3 Mekanizmi i propozuar për përhapjen e prioneve që shkaktojnë TSE (Prusiner 1987) Proteina PrP^C përmban kryesisht strukturën sekondare alfahelikale. Përkundrazi, izoforma e saj e shënuar PrP^{Sc} përmban në sasi të mëdha strukturën sekondare shtresën beta. Kjo strukturë është e prirur të formojë agregate fibrilare proteinike. Përhapja e prioneve ose shumimi i tyre është konversioni konformacional i PrP^C në PrP^{Sc} gjë e cila promovohet nga izoforma PrP^{Sc}. Reaksioni i konversionit është ndihmuar nga prania e mutacioneve në gjenin PRNP. Gjithashtu transmetimi i PrP^{Sc} ekzogjene të njerëzit dhe kafshët shkakton format infektive të TSE.

Kështu është e mundshme, megjithatë nuk ka ende prova, se prionet e dhunojnë paradigmen e Anfinsen-it (1973) në lidhje me palosjen e proteinave. Ka disa prova indirekte që një faktor tjetër përkohësisht i quajtur “proteina X” i cili bën të mundur ndryshimin dramatik nga struktura alfa helikale në strukturën e shtresave beta(β-sheet).

Ky faktor nuk është identifikuar por mendohet se proteina X mund të veprojë si një shaperon molekular . Idea se shaperonët molekularë luajnë rol në gjenerimin e PrP^{Sc} është e mbështetur nga pikpamja teorike sepse formimi i PrP^{Sc} përfshin ndryshime në palosjen proteinike dhe mesa duket edhe në agregimin ndërmolekular, proces në të cilën dihet se marrin pjesë shaperonët molekularë.

Analiza funksionale e disa shaperoneve molekularë e ka bërë të qartë se ata ndihmojnë palosjen dhe mbledhjen e proteinave duke parandaluar keqpalosjen dhe ripalosjen e proteinave të keqpalosura(Harthl, 1996). Pra shaperonët njihen tashmë si faktor konversioni. Nga ky

këndëvështrimi i interesit kryesor i biologëve strukturalist është njohja e ndryshimeve të proteinave nga ana konformacionale nëpërmjet shaperonëve.

Më poshtë do të analizojmë më hollësisht hipotezën proteinike dhe modelet e konversionit të PrP^{Sc}.

Në vitet 60-70 të shekullit të kaluar ishte gjetur se faktori që shkaktonte sëmundjen skrepi në delet ishte tepër rezistent ndaj rezatimit UV gjë që tregonte se shkaktar i sëmundjes nuk mund të ishte një virus që ka acid nukleik, por substanca në fjalë ishte një agjent infektiv proteinik.

Prova përfundimtare se agjenti infektiv ka natyrë proteinike u demonstrua nga natyra e ndjeshme e tij ndaj proteinazave.

Heqja (ablacioni) i gjenit PRNP në minjtë e quajtur knockout i privonte ata nga zhvillimi i sëmundjes prion si dhe nga përhapja e kësaj sëmundjeje edhe pas inokulimit intercerebral të prioneve. Prekshmëria nga prionet rivendosej kur minjve u rifutej gjeni PRNP.

Nga ana tjetër shumë studime tregojnë se mutacionet e gjenit PRNP janë gjenetikisht të lidhur me trashëgiminë e sëmundjeve prionike dhe se janë të shoqëruara në formimin e PrP^{Sc}.

Mutacioni i parë i gjenit PRNP ka qenë 102L. U provua se minjtë transgjenikë me mutacion 102L kishin sëmundje prion.

Megjithatë, vëmendjen e studiuesve e ka tërhequr fakti i konversionit të proteinës PrP^C në PrP^{Sc}.

Gjithmonë është bërë një pyetje: Pse formimi spontan i PrP^{Sc} është tepër i rrallë dhe si infeksioni me PrP^{Sc} promovon një konversion të izoformës qelizore PrP^C?

Në modelin e polimerizimit ose në modelin e mbjelljes për formimin e PrP^{Sc} propozohet se PrP^C dhe PrP^{Sc} vendosen në një ekuilibër dhe se konformacioni i PrP^{Sc} është nga ana termodinamike i qëndrueshëm vetëm kur ajo futet në grackën e një pike kristalizimi (Fig.1.4)

Shpjegimet për modelet A, B e C janë dhënë në dicituren e fig.1.4. Megjithatë vlen të theksojmë se shpejtësia eksponenciale e konversionit ruhet në kohë kur agregatet vazhdimisht fragmentizohen. Po kështu duhet theksuar se në modelin A, në modelin e polimerizimit me bërthamë konversioni konformacional do të ndihmohet nga shaperonët të cilat lidhen në mënyrë të preferuar me PrP^{Sc}.

Sipas mendimit tonë idea kryesore e modeleve është koncepti i pranisë së shaperonëve pa të cilët siç duket nuk mund të ndodhin reaksionet e konversionit konformacional.

Ashtu si pretendohet (Zahn, 1997) modelet janë mekanikë dhe si të tillë ata janë një hap i mundshëm drejt një shpjegimi biomolekular.

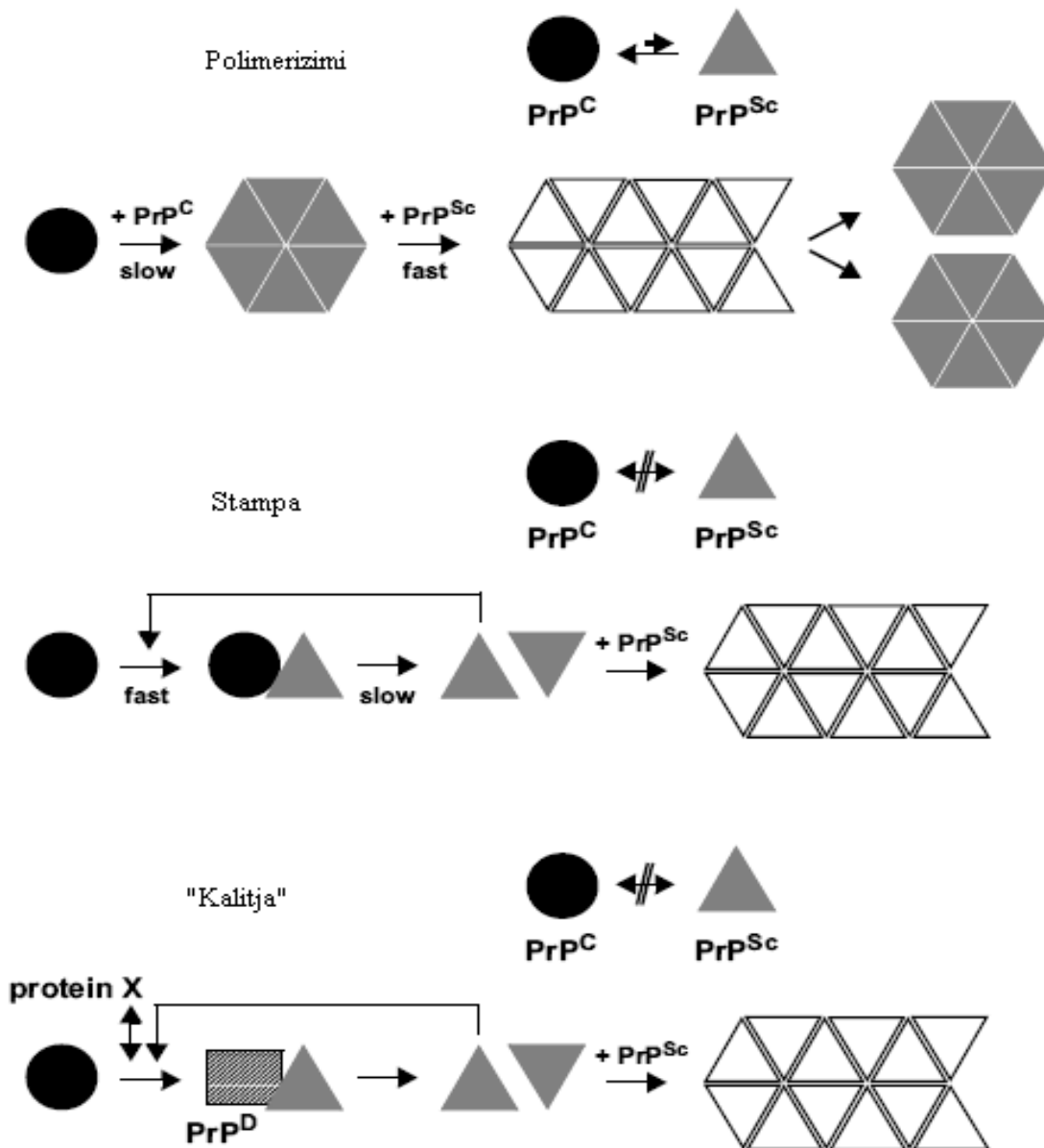


Fig.1.4 Modeli mekanik për konversionin konformacional të PrP^C (rrethi i zi) në PrP^{Sc} (trekëndësh)

A. Në modelin e polimerizimit me bërthamë ose të mbjelljes për konversionin e PrP^C është e nevojshme prania e një bërthame ose fare (trekëndëshi gri).Menjëherë sapo formohet bërthama rritet shumë shpejt dhe formon agregatë ose fibrile të mëdha (trekëndëshat e bardhë) të cilat zbërthehen shkallë-shkallë për të prodhuar bërthama të reja.

B. Në modelin në prani të stampës nuk kërkohet që PrP^C dhe PrP^{Sc} të ndodhen në ekuilibrin termodinamik. Reaksioni i konversionit është katalizuar nga formimi i një kompleksi heterodimer PrP^C-PrP^{Sc}. Pas konversionit homodimerik PrP^{Sc} zbërthehet në monomerë të cilat në një përqëndrim të caktuar formojnë agregate proteinike të mëdha.

C. Në modelin e kalitjes në prani të stampës reaksioni i konversionit ndodh si në modelin B, por ai nxitet nga një shaperon i cili formon një protein prion , PrP^D, që ndërmjetson ripalosjen vetëm në prani të PrP^{Sc} si molekulë stampë.

KREU II

KONCEPTET PËR GJENIN

2.1 TRE ETAPAT E EVOLUCIONIT TË KONCEPTEVE PËR GJENIN.

Në historinë e koncepteve për gjenin dallohen tre etapa:

2.1.1 Etapa klasike e koncepteve për gjenin(1906-1950).

Koncepti i gjenit hyri në biologji në sajë të provave të hibridizimit tek bizelja(*Pisum-sativum*) nga Grigor Mendel në vitet 1858-1865. Por G.Mendel(1822-1884) nuk e përdori kurrë këtë fjalë por e quante atë "faktor", "Anlage" ose "element".

Fjala "gjen" u përdor për herë të parë në vitin 1909 nga biologu danez Ë.Johannsen pas rizbulimit të ligjeve të trashëgimisë në vitin 1900 njëkohësiht nga H.de Vries, C.Corrrens dhe E.Schermack. Sipas W.Johannsen fjala "gjen" lejon çdo lloj hipoteze(cituar sipas Portia, 1993). Sot shumë njerëz janë familjarizuar me fjalën "gjen".

Ata kanë mësuar në shkollë apo nga mediat se gjenet përcaktojnë tiparet e organizmave të gjalla. Ka gjene për ngjyrën e flokëve apo të syve.

Grupet e gjakut përcaktohen nga gjenet po ashtu si dhe shumë sëmundje si diabeti, skizofrenia, kanceri etj. Ky gjen determinist është thelbi i tij në gjysmën e parë të shekullit XX. Ky gjen është atomist, i pandashëm, grimcor(Horovitz, 1956).

Me këtë koncept karakterizohet edhe gjenetika e gjysmës së parë të shekullit XX(1900-1950) e cila konsiderohet edhe etapa klasike e koncepteve për gjenin.

Është interesante të theksojmë se koncepti i kesaj kohe për gjenin është ai që kanë në mendje shumica e njerëzve edhe sot.

Me poshtë po japim karakteristikat kryesore të konceptit klasik të gjenit:

- Gjenet jane grimca diskrete qe trashëgohen sipas ligjeve mendeliane. Ata zënë një vend të caktuar në **kromozom** dhe janë përgjegjës për shprehjen e një tipari (fenotip).
- Gjenet vendosen në kromozom si rruazat në një trespie.
- Vendndodhja e gjenit në kromozom quhet **lokus**.
- Format ose variantet e gjenit quhen **alele**. Nje lokus ka dy ose më shume alele.
- Gjenet rikombinohen gjatë mejozës në procesin e quajtur **kryqkëmbim**.
- Gjenet ndryshojnë në pozicion dhe në përbërje. Ky ndryshim quhet **mutacion**.
- Gjenet formojnë kopje të vetvetes.
- Gjenet transmetohen nga prindërit te pasardhësit.

2.1.2 Etapa neo-klasike e konceptit për gjenin(1950-1970).

Fillimet e kësaj etape të koncepteve për gjenin i gjejmë në disa studime paraprake që paraprin zbulimin epokal të strukturës së ADN-se nga J. Watson dhe F.C. Crick në vitin 1953.

Së pari në vitin 1944 O.Avery, C.M. Mc.Leod dhe M.Mc.Carty me anë të provave në laborator treguan se substancat që shkakton transformimin bakterial është molekula e ADN-së dhe jo proteinat siç ishin mendimet dhe bindjet e asaj kohe. Tetë vjet më vonë dhe konkretisht në vitin 1952, A.Hershey dhe M.Chase treguan se substanca që kalon nga një brez tek tjetri në viruset nuk janë proteinat por molekula e ADN-së. Gjithashtu në të mirë të mendimit se ADN-ja bart informacionin gjenetik sipas të cilit formohen tiparet e organizmave të gjalla, ishte sasia dyfish e AND-së në qelizat somatike (nn) në lidhje me qelizat seksuale(n).

Së dyti në vitin 1941, G.Beadle dhe E. Tatum nga provat e tyre me kërpurdhën *N.crassa*, formuluan hipotezën se një gjen është përgjegjës për formimin e një enzime.

Ky studim konsiderohet si rezultati i parë i asaj disipline biologjike që quhet biologji molekulare. Në faktin se ADN-ja është bartëse e informacionit gjenetik ndikoi dhe libri i vogël i fizikantit nobelist E.Schrödinger botuar në vitin 1944.

Për këtë arsye zbulimi i heliksit të dyfishtë nga J.Watson dhe F.Crick nuk kërkoi shumë mundim për t'u interpretuar dhe për rrjedhojë gjeti një mjedis të përgatitur shkencor për ta mirëpritur këtë zbulim.

Kështu në vitin 1961, M. Nirenberg dhe kolegët e tij, filluan dëshifrimin e kodit gjenetik d.m.th. gjetjen e korespondencës midis renditjes së nukleotideve të ADN-së dhe renditjes së aminoacideve në proteinë, punë e cila u vijua nga H.G.Khorana.

Më herët ishte njohur enzimologjia e sintezës së ARN-së nga S.Ochoai cili në vitin 1959 ishte shpërblyer me çmimin Nobël. Nga këto dije u arrit zbulimi i mirëpritur i sintezës proteinike në makinerinë ribozomike.

Megjithatë, zbulimi i bazës kimike të trashëgimisë nuk solli ndonjë ndryshim konceptual me gjenin si një si e funksionit, e rikombinimit dhe e mutacionit.

Provat e bëra nga S. Benzer në vitin 1961 konktetizuan strukturën e gjenit në gjuhën nukleike.Tashmë njësia më e vogël e rikombinimit dhe e mutacionit është një nukleodit, kurse njësia e funksionit është **cistroni**.

Nje cistron është përgjegjës për një varg polipeptid dhe shpesh nje varg polipeptid është pjesë e nje enzime.

Pra, në fund të fundit me konceptin gjen apo cistron nënkuptohet e njëjta gjë dhe konkretisht një **fragment i ADN-së** .Në këtë periudhë gjeni mund të përkufizohet pak a shumë si më poshtë:

- Gjeni është një segment i ADN-se i cili kodon një proteinë funksionale ARNr,ARNt dhe ribozima.

2.1.3 Etapa e sotme e konceptit për gjenin

Më poshtë jepen fenomenet e zbuluara në 3-4 dekadat e fundit nga studimet gjenetike të cilët ndërlikuan më tej konceptin për gjenin:

1. *Struktura e gjenit dhe lokalizimi i tij.*

- Intronet. Ka gjene që ndodhen brenda nje introni.
- Një fragment i ADN-së fillon të transkriptohet në vende të ndryshme dhe në këtë mënyrë nga i njëjti gjen formohen dy ose me shume proteina.
- Enhancer, silenser elemente rregullatorë qe ndodhen larg, madje dhe në kromozone të ndryshme.

2. *Variacionet strukturore.*

- Elementët e lëvizshme. Fragmente të ADN-se që ndryshojnë vendin
- Splicing-u në qelizat somatike çon në formimin e disa gjeneve alternative.
- Numri i gjeneve ose i elementeve rregullatore ndryshon midis individëve.

3. *Epigjenetika*

- Imprinting-u. Shprehja e gjenit ndryshon ne varesi te origjines, varet nga nëna ose nga babai.

4. *Ngjarjet pas transkriptimit*

- Splicing-u alternativ i ARN-se. Një transkriptim mund të formojë shumë ARNm.
- Editimi i ARN-së . ARN-ja modifikohet me anë te enzimave.

5. *Ngjarjet pas translatimit*

- Splicing-u i proteinave. Proteinat vetëkëputen dhe japin disa produkte funksionale.
- Modifikimi i proteinave. Proteina ndryshon strukturë dhe funksion.

6. *Retrogjenët*

Retrogjenët. Një retrogjen formohet nga ARNm e prindërve nëpërmjet transkriptazës reverse dhe përfshihet në gjenom.

Nga një krahasim i fakteve të sotme të gjenit me karakteristikat kryesore të konceptit klasik te tij, vihen re ndryshime të mëdha që na bëjnë të pajtohemi me mendimin se koncepti i gjenit është sot midis kryqit dhe shpatës (El-Hani, 2007) ose një concept në krizë (Falk, 1986).

Kufizimet konceptuale për gjenin i adresohen më shumë nevojës për t'i caktuar atij kufijtë. Në diskutimet e sotme të cilat janë të ndryshme dhe të shpeshta (Keller, 2000; Falk, 1986) mungesa e kufijve të gjenit identifikohet me mohimin e tij si njësi (El Hani, 2007).

Në analizën tonë modulare të gjenit ky problem do të jetë qëndror për të kuptuar funksionin nëpërmjet moduleve gjenetike (Bajrami, 2014, Bajrami 2013).

2.2 KONCEPTET KRYESORE PËR GJENIN.

Ideja, ose imazhi ynë për gjenin është formuar nga disa koncepte. Këto koncepte, duke qënë në themel të mendimeve tona, përbëjnë thelbin e çdo dukurie biologjike. Më poshtë përmendim katër koncepte kryesore:

2.2.1 Koncepti grimcor i gjenit.

Ndoshta, sa i rëndësishëm është zbulimi i mekanizmit të transmetimit të tipareve nga njëri brez në tjetrin, po aq ka vlerë koncepti grimcor (korpuskular) i gjeneve i G. Mendelit. Ç. Darwin (1809-1882) e kuptoi më së miri rëndësinë e trashëgimisë në evolucionin e organizmave të gjalla.

Këtë gjë e tregon përpjekja e tij për të formuluar një teori të trashëgimisë dhe kjo teori që me sa duket Ç. Darwin mendonte se e ndihmonte në shpjegimin e veprimit të seleksionit natyror, kishte në themel të saj **gemulat** d.m.th. **grimcat** të cilat sipas tij ishin të veçanta për çdo organ dhe bënë pjesë në qelizat seksuale.

Në kohën e Ç. Darwin një inxhinjer skocez i quajtur Jenkins i shtron si më poshtë këtë problem Ç. Darwin-it:

Në qoftë se i përmbahemi konceptit të trashëgimisë së shkrirë ose të përzier, d.m.th. konceptit sipas së cilit tiparet prindëror tek fëmijët janë të shkrira ose të përziera, atëherë gjatë evolucionit organik nuk mund të fiksohet njëri apo tjetri tipar dhe për rrjedhojë veprimi i seleksionit natyror është i pamundur ose jo efektiv.

Pyetja e mësipërme nuk mori përgjigje.

Sic dihet Darvini nuk u njoh me veprën e G. Mendelit dhe ai pranoi konceptin e bashkohësve të vet për trashëgiminë e shkrirë.

Në shikim të parë duket se trashëgimia e shkrirë vlen për disa tipare sasiore si gjatësia, pesha, pigmenti etj, ku tiparet e pasardhësve janë një farë mesatare e tipareve të dy prindërve. E vërteta është ndryshe.

Që nga koha e rizbulimit të ligjeve të trashëgimisë në vitin 1900 dhe deri më sot, ka dhjetra fakte se si për tiparet cilësore ashtu dhe për ato sasiore, janë përgjegjës njësi të veçanta diskrete të trashëgimisë. Njësitë e trashëgimisë quhen të tilla se ato kalojnë të pandryshuara nga njëri brez në tjetrin.

Nëse nuk do të ndodh kjo dukuri nuk do të vepronte seleksioni natyror dhe për rrjedhojë nuk do të ndodhte as evolucioni organik. Vetë fakti i pandryshueshmërisë relative të gjeneve flet në të mirë të egzistencës së tyre si njësi.

Mendimi, se të dhënat e sotme nuk përcaktojnë kufijtë e gjenit dhe si pasojë as egzistencën e tyre si njësi, nuk është real.

Filozofi dhe historiani i shkencës (El-Hani,2007) si dhe disa shkencëtare të tjerë, nuk kanë të drejtë të mohojnë egzistencën e gjeneve si njësi strukturore dhe funksionale dhe aq më tepër të mendojnë se koncepti i gjenit ka vdekur(?!).

2.2.2 Koncepti P i gjenit.

Shkronja P nënkupton fenotipin (Phenotype) dhe emri i këtij koncepti vjen nga mendimi se trashëgimia gjenetike është e lidhur me transmetimin e tipareve d.m.th. të fenotipit nga njëri brez në tjetrin.

Ky koncept ka të bëjë me një “diçka” që i bën fëmijët të kenë tipare të prindërve apo të të afërmëve të tjerë të tij. Dikur njerëzit nuk kishin emër për këtë “diçka” ndonëse ishin të sigurtë se fëmijët kanë tipare të prindërve ose fëmijët iu ngjajnë prindërve të tyre.

Dhe sot ndodhi ajo që është shumë familjare: Një grimcë që i shkon një koncepti të njohur.

Në këtë mënyrë njerëzit e pritën këtë model të kësaj diçkaje si shumë të njohur dhe kur atij i zgjerohen kufijtë dhe njohuritë gjenetike bëhen më të thella e më të gjithanshme ata e ruajnë me fanatizëm këtë model.

Arsyeja është thjeshtësia e tij sepse kjo thjeshtësi për të gjithë ne është shumë komode në të menduar. Madje aq përgjithësues është ky koncept sa për atë bëhet fjalë edhe si përgjegjës i vlerave morale.

Në këtë diskutim shkencëtarët mendojnë që të dhënat e studimeve të tyre hedhin poshtë këtë koncept tepër popullor. Në të vërtetë është koncepti popullor i gjenit që i qëndron më mirë realitetit se sa disa të dhëna teknike me të cilat gjeneticienët kërkojnë që ta eliminojnë këtë koncept.

Mendimi ynë është se koncepti P i gjenit është tepër i përgjithësuar dhe jo i saktë por ai është më domethënës kur është i tillë sepse na lejon të analizojmë atë si njësi funksionale d.m.th si modul.

Koncepti P i gjenit, më shumë se sa mungesa e modelit të tij na lejon të kuptojmë bashkëveprimin e sistemeve të gjalla me rrethinën.

Nga modeli i gjenit sipas konceptit P njerëzit kuptojnë se bashkëveprimi i sistemeve të gjallë me rrethinën është bazuar në njohjen dhe interpretimin që i bëjnë ata mjedisit që e rrethon nëpërmjet njohjes që i sigurohet nga këta gjene. Kjo është arsyeja e ruajtjes në mendjen tonë e konceptit P.

2.2.3. Koncepti D i gjenit.

Në se në konceptin P ka “diçka” që i bën fëmijët t’iu ngjajnë prindërve, dhe tashmë ne mësuam se ajo “diçka” është gjeni që ka marrë fëmija nga prindërit, në konceptin D bëhet fjalë për një diçka tjetër, se si p.sh. një farë e perimeve apo një vezë e shpendëve të cilët nga ne njerëzit i njohin vetem specialistët, e dinë vehten se çfarë do të bëhen kur të rriten. ”Dijet“ që ka fara apo veza se çfarë do të bëhet kur të rritet përsëri i përkasin gjenit por këtë rradhë koncepti i tij ka të bëjë me instruksionet e zhvillimit. Ky është koncepti D i gjenit. Pra, koncepti D i gjenit ka të

bëjë me instruksionet apo dijet që bartin acidet nukleike sipas të cilit kryhet zhvillimi individual dhe për pasojë formimi i tipareve.

Me konceptin D (**D**evelopment- zhvillim) merr përgjigje pyetja se si një gjen formon një tipar.

Me konceptin P dhe D të gjenit kuptojmë përkatësisht gjenin që kalon nga një brez në tjetrin dhe gjenin që bën të mundur mbijetesën dhe riprodhimin e individit.

Fakti se gjeni kalon nga një brez në tjetrin (koncepti P) zakonisht tregon se po ai gjen bart instruksionet e duhura për sigurimin e jetës të individëve që e bartin atë (Koncepti D).

Ky fakt aq trivial nuk do të meritonte vëmendjen që po i kushtojmë nëse gjeni nuk perceptohet si **një dije e fiksuar nga e kaluara**. Çdo gjen është i tillë d.m.th. është një dije ose urtësi që organizmat kanë fiksuar në të kaluarën dhe që disa prej tyre ruhen relativisht për një kohë të shkurtër ose prej fillimit të jetës.

Në sajë të kesaj “njohje” organizmat mund të mbijetojnë dhe të riprodhohen (Koncepti D) dhe për pasojë i kalojnë këto gjene në brezin tjetër (Koncepti P).

Së fundmi vlen të theksohet se G.Mendeli duke zbuluar rregullat ose ligjet sipas të cilëve ndodh transmetimi i tipareve nga një brez në tjetrin bëri të njohur konceptin P d.m. th. mekanikën e trashëgimisë .

Me kohë u tregua se mejoza dhe fekondimi ishin fenomene që shpjegonin thjeshtë dhe qartë konceptin P.

Në të vërtetë thelbi i trashëgimisë ka të bëjë me fiziologjinë e gjenit d.m.th. me rrugën se si një gjen përcakton një tipar gjatë jetës të një organizmi të gjallë.

2.3 SISTEMET E TRASHËGIMISË, TIPET E MODULEVE DHE VEÇORITË E TYRE

Në një studim të tyre E.Jablonka dhe M.Lamb(2005) propozojnë edhe tre sisteme të tjera të trashëgimisë, përveç sistemit të njohur të trashëgimisë gjenetike të bazuar në acidet nukleike.

Pra, sipas këtyre autorëve në organizmat e gjalla funksionojnë katër sisteme të trashëgimisë:

- Sistemi i trashëgimisë gjenetike
- Sistemi i trashëgimisë epigjenetike
- Sistemi i trashëgimisë së sjelljes
- Sistemi i trashëgimisë simbolike

Sipas studjimit Z.Bajrami(2014) ekzistojnë po këta katër sisteme trashëgimie, por paksa me një emërtim tjetër të cilët kanë strukturat përkatëse që bartin informacionin gjenetik:

Sistemi i trashëgimisë

1. Sistemi i trashëgimisë gjenetike
2. Sistemi i trashëgimisë epigjenetike
3. Sistemi i trashëgimisë neuroendokrine
4. Sistemi i trashëgimisë kulturore

Struktura me kujtesë

- Acidet nukleike
- Proteinat
- Substancat neuro-endokrine
- Neuronet pasqyrë

Autori i sipërpërmendur propozon për çdo sistem trashëgimie dhe për rrjedhojë edhe për çdo strukturë me kujtesë katër tipe të moduleve :

1. Modulet gjenetike
2. Modulet epigjenetike
3. Modulet neuroendokrine
4. Modulet kulturore

Po çfarë është një modul?

Libri “Tranzicionet madhore në evolucion“ i evolucionistëve të njohur J. Maynard Smith dhe E.Szthmary (1995) fillon me këtë frazë: “Organizmat e gjalla janë tepër komplekse dhe janë përbërë nga pjesë të cilat funksionojnë për të siguruar mbijetesën dhe riprodhimin e tyre”. Pikërisht pjesët prej të cilave përbëhen organizmat e gjalla janë njësitë funksionale ose si quhen ndryshe modulet.

Së pari, modulet përmbushin kriterin e të qenit njësi relativisht e pavarur e ndërtimit dhe e funksionit të organizmave të gjalla.

"Në parim, siç shkruan D.Buss (2008), organizmat e gjalla mund të përshkruhen në disa mënyra: P.sh. anatomistet i studiojnë si pjesë të veçanta organe të tilla si zemra,veshka,apo syri.

Ajo që i bën këto ndarje jo arbitrare është funksioni.” Si përfundim rrjedh se pjesët përbërëse të një organizmi kanë kuptim kur tek ato identifikohet një funksion i caktuar.

Së dyti, organizmat e gjalla kanë module të ndryshëm dhe të shumtë. Si rregull sa më lart të ndodhen në pemën e evolucionit një grup i qenieve të gjalla, aq më shumë ai ka module si dhe tipe të ndryshëm modulesh. P.sh. bimët kanë module gjenetike dhe epigjenetike, amfibët kanë module gjenetike, epigjenetike dhe neuro-endokrine kurse njeriu ka edhe module kulturorë.

Së treti, një modul është formuar gjatë evolucionit për të zgjidhur një problem të caktuar adaptive.

Së katërti, katër tipat e sipërpërmendur të moduleve mund të ndahen sipas komponenteve të fitness-it dhe sipas qëndrueshmërisë së informacionit që bartin strukturat me kujtesë. Sipas komponenteve te fitness-it modulet ndahen në module të mbijetesës dhe në module të riprodhimit. Kurse sipas qëndrueshmërisë së informacionit ato ndahen në module biologjike ku

strukturat me kujtesë janë pothuajse të pandyshuara dhe në module kulturore, struktura me kujtesë e të cilëve e përfaqësuar nga neuronet pasqyrë, pasurohet dhe riorganizohet vazhdimisht gjatë jetës së individit.

Studimi që po paraqitet është i lidhur vetëm me modulet gjenetike dhe epigjenetike. Për këtë arsye vëmendja jonë do të përqëndrohet në këto dy tipe modulesh.

2.4 ANALOGJIA E PROCESIT TË TË MËSUARIT OSE E FORMIMIT TË MODULEVE KULTURORË ME PROCESIN E FORMIMIT TË MODULEVE BIOLOGJIKË .

Siç u përmend më lart, modulet klasifikohen në biologjike dhe në module kulturore. Modulet kulturore formohen vetëm gjatë procesit të të mësuarit d.m.th. kur organizmat e gjalla kanë strukturë me kujtesë në të cilat pandërprerje depozitohen dhe riorganizohet një informacion i ri.

Kjo do të thotë që formimi i një moduli kulturor është i njëjtë me formimin e një moduli biologjik:

1. Në modulet biologjike gjithmonë ka një stimul ose një detyrë apo kërkesë të cilave iu duhet dhënë përgjigje ose duhet interpretuar.

1' Edhe në modulet kulturore procesi i të mësuarit fillon në saj të egzistencës së një detyre të cilës i duhet dhënë përgjigje ose duhet interpretuar.

2. Në modulet biologjike është depozituar, që nga koha e kaluar, një dije apo informacion se si duhet të jetë përgjigja apo interpretimi.

2'. Në modulet kulturore kjo dije depozitohet gjatë jetës të një individit në një strukturë të trurit, ndoshta në neuronet pasqyrë.

3. Duke u bazuar në informacionet e depozituar nga e kaluara në strukturat me kujtesë si acidet nukleike, proteinat dhe substancat neuro-endokrine, modulet biologjike formojnë efektorët përkatës. P.sh. efektor i acideve nukleike ose i gjenit është një enzimë e cila, sapo është formuar sipas informacionit të gjenit, kryen funksionin specifik dhe të caktuar. Në çdo rast efektori quhet një çelës, struktura me kujtesë dhe konkretisht gjeni bart një informacion dhe ky gjen është një dije rreth bravës, kurse hapja e bravës është funksioni.

3'. Pas depozitimit të dijës dhe sipas kësaj dijeje ose informacioni rezulton një përgjigje ose interpretim siç është një sjellje, shqiptimi apo shkrimi i një fjale, apo hapja reale e një brave kur ke mësuar se si është çelësi i kësaj brave.

2.5. PËRKUFIZIMI I GJENIT DHE PËRCAKTIMI I VLERËS SË INFORMACIONIT TË TIJ.

Metafora se gjeni është një dije e ekstraktuar nga e kaluara dhe egziston si depozitë në acidet nukleike, na ndihmon të ndërtojmë: a) modelin e moduleve gjenetike b) përkufizimin e gjenit c) të përcaktojmë vlerën e informacionit të tij.

2.5.1 Modeli modular i gjenit.

Në paragrafin e mësipërm bëhen të njohur tre elementët përbërës të gjenit si modul ose si njësi funksionale: Kërkesa(brava), Informacioni dhe Funkzioni(çelësi) (Fig2.1)

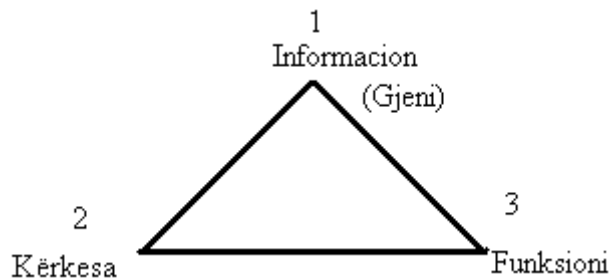


Figura 2.1 Modeli i moduleve gjenik (Kërkesa,Informacioni dhe Funkzioni) Paraqitja ne tre pjese e gjenit.

1.Kërkesa. Në mënyrë figurative kërkesa konsiderohet një bravë. Prej këtij nënkuptohet se kërkesa është një problem adaptiv pa përmbushjen e së cilës organizmat e gjalla nuk mund të jetojnë dhe të lënë pasardhës p.sh. njerëzve iu duhet të zbërthejnë sheqerin e qumështit d.m.th. laktozën. Me zbërthimin e laktozës sigurohet energjia e domosdoshme d.m.th. kërkesa për energji.

3. Funkzioni. Organizmat e gjalla kur zbërthejnë sheqerin laktozë kryejnë një funksion të caktuar. Kryerja e këtij funksioni sigurohet nga formimi i enzimës laktazë. Laktaza konsiderohet një çelës ose efektor i cili hap bravën d.m.th. zbërthen sheqerin e qumështit dhe përmbush kërkesën për energji.

2.Informacioni. Në çdo modul gjithmonë një funksion kryhet sipas informacionit.Në të vërtetë enzima laktazë formohet sipas fragmentit përkatës të ADN-së , d.m.th sipas gjenit. Pra, sipas informacionit formulohet një efektor ose një çelës. Ky informacion është i tillë që njeh bravën. Pra, informacioni është dija për bravën. Si përfundim dija për bravën është dija sipas të cilit formohet çelësi.

Tre pjesët e modelit, Kërkesa(1),Informacioni(2) dhe Funkzioni(3)përkojnë me tre pjesët e triadës së Ch.S.Peirce(1955) të cilët janë përkatësisht: Objekti(1), Reprerentamenti(2), Interpretanti(3)

Në këndvështrimin biosemiotik moduli gjenetik konsiderohet një shenjë: "Një shenjë R është diçka që përfaqson objektin (O) për të prodhuar një efekt i cili është interpretanti tij(1) (Romanin, 2014). Megjithatë na duket e tepërt që informacionin ta quajmë shenjë(R) apo kërkesën një objekt(O).

Shpjegimi është i drejtpërdrejtë dhe nuk ka nevojë për asnjë simbol semiotik të përdorur në gjuhë si siç është trekëndëshi semantik(Fig.2.2).

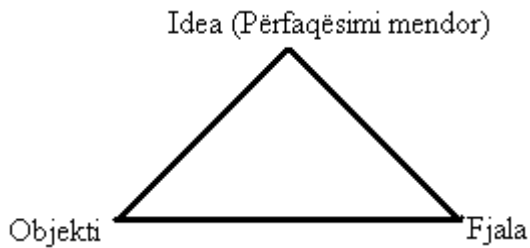


Fig.2.2 Trekëndëshi semantik në gjuhësi

Në të vërtetë trekëndëshi semantik është një modul kulturor

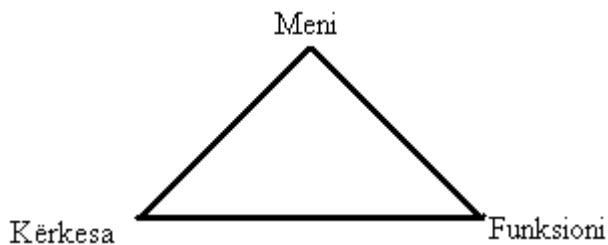


Fig 2.3. Modeli i moduleve kulturorë

2.5.2 Përkufizimi i gjenit.

Duke u bazuar në të dhënat e mësipërme, gjeni mund të përkufizohet si më poshtë: **Gjeni është ai modul biologjik, informacioni sipas të cilit kryehet një funksion, bartet nga një fragment i acideve nukleike.**

Në çdo përkufizim të mëparshëm të gjenit nuk bëhej fjalë që informacioni që ai bart të lidhej me produktin e tij të konsideruar metaforikisht çelës dhe me përmbushjen e një kërkesë apo detyre të konsideruar si hapje e një brave.

Marrja në konsideratë e tre elementeve, informacionit, produktit të tij dhe përmbushjes së kërkesës, është thelbi i përkufizimit modular të gjenit.

Analizojmë konkretisht gjenin LCT, d.m.th. gjenin që kodon enziminë laktazë i cili ekziston në dy alele LCT.P i cili është në gjëndje homozigote dominante dhe heterozigotë (LCT.P \LCT.P dhe LCT.P\LCT.R) formon fenotipin laktoze persistente d.m.th fenotipin që zbërthen sheqerin e qumështit dhe fenotipin laktozë jo persistente që nuk zbërthen sheqerin e qumështit (LCT.R\LCT.R).

Si çdo gjen tjetër gjeni i laktozës është një fragment i ADN-se që bart informacionin d.m.th. sipas përkufizimit më të zakonshëm është një fragment i ADN-së që formon një proteinë ARN(m), ARN(t) dhe ribozima.

Po ç'vlerë ka informacioni i këtij gjeni kur njerëzit nuk ushqehen me qumësht d.m.th. kur njerëzit nuk kanë për të zgjidhur ndonjë problem adaptiv?

Për këtë problem ne mbështesim mendimin se vlera apo sasia e informacionit përcaktohet nga propabiliteti i kryerjes së funksionit të duhur (Bajrami, 2013).

Propabiliteti i kryerjes së funksionit të duhur është i ndryshëm edhe tek individët me të njëjtin gjenotip sepse variacionet individuale janë normë dhe jo përjashtim i çdo procesi biologjik.

Në shembullin tonë variacionet në propabilitetin e kryerjes së funksionit janë tepër domethënëse në nivelin e popullatave apo etnive. Tashmë është bërë e njohur se rreth 5000-10000 vjet më parë kur njerëzit filluan të përdornin qumështin si ushqim, nga një mutacion i alelit recesiv LCT.R lind aleli dominant LCT.P i cili bën të mundur zërthimin e sheqerit të qumështit. Si rrjedhim ndodh koevolucion gjen-kulturë: në popullatat që pëdoret qumështi si ushqim ose nënproduktet e tij janë më të pershtatur se sa ato që nuk kanë këtë kulturë të të ushqyeri sepse këto të fundit vuajnë nga disa sëmundje gjë që ul fitness-in e tyre (diarera, dhimbje barku dhe deri në vdekje të individit).

Nëse në një popullatë rreth 50% e individëve kanë fenotip tolerant ndaj laktozes d.mth. 50% e individëve e zërthejnë laktozën e qumështit, atëherë po kaq është propabiliteti i kryerjes së funksionit.

Dukeu bazuar në formulën:

$$H = - \sum p_i \log p_i \quad (1)$$

gjejmë se sasia e informacionit ose e dijes në popullatë është:

$$H = - \sum 0.5 \log 0.5 + 0.5 \log 0.5 = 1$$

E shprehur ndryshe sasia e informacionit është:

$$i = H \quad (2)$$

ose e shprehur me formulën ku propabiliteti i kryerjes së funksionit është më i madh se 0.5;

$$i = 1 + (1-H) \quad (3)$$

Në këtë mënyrë vlera e informacionit llogaritet sipas propabilitetit të kryerjes së funksionit. Kjo do të thotë se informacioni i një gjeni nuk ka kuptim veçse kur ai llogaritet në lidhje me propabilitetin e kryerjes së funksionit. Konkretisht kur një individ nuk përdor qumështin si ushqim ai nuk ka asnjë vlerë informative për atë .

Si përfundim koncepti modular na bën të mundur të përcaktojmë sasinë ose vlerën e informacionit që bart gjeni vetëm sipas propabilitetit të kryerjes së funksionit të duhur nga ky gjen. Kjo është arsye, që sipas mendimit tonë, duhet mbështetur përkufizimi i gjenit i bazuar në konceptin modular.

KREU 3

MODEL I BIMODULAR I SËMUNDJEVE PRION

3.1 STRUKTURA BIMODULARE E NJË MODULI

Siç u tregua dhe në paragrafin 2.5 , moduli përmbush një kërkesë ose zgjidh një problem adaptiv. Por shpesh zgjidhjen e një kërkesë ose të një problemi adaptiv nuk e bën një gjen i vetëm.

Marrim një shembull nga tekstet shkollore. Tërfilli i bardhë (*Trifolium repens*) formon cianidë nëse janë funksionale dy gjene.

Gjeni i parë ka të bëjë me formimin e substratit linamarinë (Lin) dhe gjeni i dytë është përgjegjës për enzimën linamarazë (Lza). Produkti cianidë formohet kur në bimën e tërfillit janë të pranishme dy gjenët, përkohësisht lin dhe lza.

Me këtë rast zgjidhja e problemit adaptiv për bimën është formimi i cianidës por formimi i kësaj të fundit nuk arrihet vetëm me një por me dy gjene. Si rrjedhojë struktura e modulit si njësi funksionale në këto raste është bimodulare.

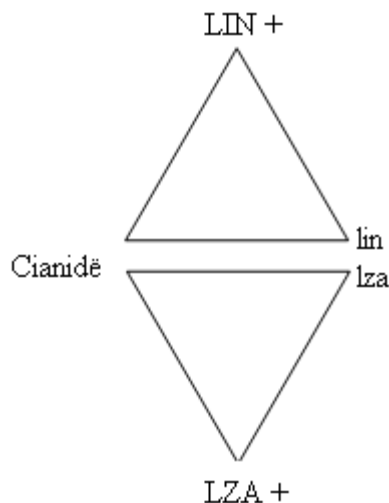


Fig.3.1 Struktura bimodulare e një moduli.

Ne këtë rast formohet një njësi funksionale sepse përmbushet vetëm një funksion sic është ai i formimit të cianidës ose përmbushet vetëm një detyrë apo kërkesë siç është ajo e formimit të cianidës.

3.2 DOGMA ANFINSEN

Dogma e Anfinsenit , e njohur edhe si hipoteza termodinamike është një postulat sipas së cilës në biologjinë molekulare, proteinat të paktën ato të voglat me strukturë globulare, kanë një strukturë native që është përcaktuar vetëm nga renditja e aminoacideve në proteine. Ch.B.

Anfinsen (1916-1995) që është shpërblyer për këtë studim me çmimin Nobël në kimi në vitin 1972 e kreu studimin me palosjen e ribonekleazës, për të cilën arriti në përfundimin se në kushte të caktuara të mjedisit në të cilën ndodh palosja, struktura native është unike dhe e qëndrueshme. Megjithatë, 8 vjet më vonë A. Levinthal (1969) vëzhgoi se numri i konformacioneve të mundshme të një proteine të dhënë është shumë i madh, gati astronomik. Ky pohim njihet edhe si Dogma Levinthal.

3.3 SHAPERONËT

Sipas fjalorit Merriam-Webster shaperonët janë një klasë e proteinave të cilat ndihmojnë në palosjen e proteinave me anë të lidhjes me to dhe stabilizojnë proteinat e pa palosura ose pjesërisht të palosura.

Kurse sipas Webster's New World Medical Dictionary shaperon quhet proteina e cila është e nevojshme për palosjen ose mbledhjen e një protein tjetër ose të një kompleksi tjetër proteinik pa qenë pjesë e këtyre proteinave.

Duket qarte se midis dogmës së Anfinsenit dhe konceptit të shaperonit ka një mospërputhje të thellë dhe të papajtueshme. Pikëpamja që ne mbështetim nuk është ekstreme. Kjo do të thotë që në rastin më të mirë dogma e Anfinsenit nuk përjashton funksionin e shaperonëve apo funksioni i shaperonëve nuk i kundërvihet konceptit se në një farë mase renditja e aminoacideve në proteine përcakton konformacionin tridimensional dhe për rrjedhojë edhe funksionin e proteinës.

Fakti se dukuritë keqpalosëse janë përgjegjëse për më shumë se 30 sëmundje të njeriut tregon se prania dhe funksioni i shaperonëve është pjesë thelbësore e homeostazës qelizore (Soto, 2014).

Por nuk është nevoja të kërkohen argumenta indirekte kur sot janë zbuluar disa lloje shaperonësh në organizma të ndryshme. Tashmë në literaturën shkencore mendimet për shaperonët janë të prera dhe nuk lenë shteg për dyshime dhe diskutime.

P.sh. thuhet se “shaperonët kanë evoluar që proteinat të arrijnë palosjen e tyre dhe të parandalojnë agregimin e këtyre proteinave dhe shfaqja e tyre si përgjigje ndaj stresit tregon se ato janë faktorë kyç për shëndetin dhe jetëgjatësinë e organizmave të gjallë (Saibil, 2013)

Në përfundim pranohet se prania e shaperonëve dhunon dogmën Anfinsen.

Por siç thamë më lart, lista e shaperonëve është shumë e gjatë. Përmendim disa të dhëna. Shumë shaperonë formohen si përgjigje ndaj temperaturave të larta ose si përgjigje ndaj streseve të tjera qelizore. Këto janë proteina të formuara nga shoku termik. Kjo ndodh kur është dëmtuar palosja proteinike nga të nxehtit dhe shaperonët veprojnë për të parandaluar ose për të korigjuar dëmtimet që janë shkaktuar nga keqpalosja.

Disa shaperonë të tjerë marrin pjesë në palosjen e proteinave të saposintetizuara. Megjithatë duhet theksuar se në këto raste palosja ndodh edhe si pasojë e informacionit sterik i cili lind gjithmonë në një renditje të aminoacideve në proteinë.

Disa shaperonë funksionojnë si foldaza. Ata funksionojnë në mbështetje të palosjes së proteinave në një mënyrë të varur nga ATP. Të tilla janë GroEl/GroEs ose sistemi DnaK/DnaJ GrpE.

Shaperonë të tjerë punojnë si holdaza. Ata parandalojnë agregimin e proteinave si p.sh. DnaJ ose Hsp33 etj.,

I ashtuquajturi grumbull makromolekular është i rëndësishëm në funksionin e proteinave. Mjedisi i ngjeshur i citosolit qelizor përshpejton procesin e palosjes pasi një proteinë e palosur e kompakte okupon më pak volum se një proteinë e papalosur.

Megjithatë dendësia makromolekulare mund të zvogëlojë palosjen korrekte të proteinës duke rritur agregimin proteinik.

3.4 MODELI BIMODULAR I SËMUNDJEVE PRIONIKE

Kur në kreun I u përshkruan disa sëmundje prionike te njerëzit dhe kafshet, ranë në sy dy tipare të këtyre sëmundjeve:

a) Sëmundjet prion janë shkaktuar nga fenomeni i keqpalosjes

Konkretisht në këto sëmundje ndodh reaksioni i konversionit të PrP^C në PrP^{Sc}. Këtu shtrohet problemi se njohja e sëmundjeve prionike te njerëzit duhet kërkuar te faktorët që janë përgjegjës për palosjen e proteinave. Një rrugë shkencore drejt njohjes së shaperonëve është e justifikuar.

Një nga hipotezat rreth sëmundjeve prionike është se hipoteza e proteinës mund të zëvendësohet dhe mund të quhet si **hipoteza e shaperonit X**.

Pra sipas mendimit tonë faktori i parë kryesor që shkakton sëmundjet prionike janë shaperonët të cilët ndihmojnë në palosjen dhe agregimin e proteinave. Mbasi shaperonët janë proteina atëherë ata kanë gjenet e tyre përkatës.

Prej këtej arrijmë në dy përfundime:

- Vargjet polipeptide të saposintetizuar marrin formën e tyre tridimensionale sipas renditjes së aminoacideve të tyre dhe sipas shaperonëve përkatës
- Shaperonët përkatës të proteinave të caktuara janë sintetizuar nga gjenet përkatës të cilët ashtu si cdo gjen tjetër, mund të pësojnë mutacione të ndryshme.

b) Sëmundjet prionike në shumicën e rasteve shfaqen kur gjeni përgjegjës për proteinën prion qelizore PRNP ka pësuar mutacione.

Nga ky pohim arrijmë në dy përfundime:

- Sëmundjet prion, të paktën një pjesë e tyre shfaqen si rezultat i mutacioneve në gjenin PRNP
- Sëmundjet prion tek njerëzit shfaqen si rezultat i mutacioneve që ndodhin në shaperonet e proteinës PrP^C dhe të mutacioneve që ndodhin në gjenin PRNP.

Nga përfundimet e mësipërme prozojmë modelin bimodular të sëmundjeve prion te njerëzit:

Modeli bimodular prionik është formuar nga modeli i gjenit PRNP dhe i gjenit X të shaperonëve.

Këto dy gjene bashkëveprojnë me njëri tjetrin ashtu si bashkëveprojnë zakonisht dy gjene si në rastin e formimit të cianidës tek tërfili:

Tabela3.1 Bashkëveprimi i gjenit LIN dhe LIZ dhe gjenotipet dhe fenotipet e tyre(+normal, –mutant)

Gjeni LIN	Gjeni LIZ	Gjenotipet	Fenotipet
+	+	1	A
+	-	2	a
-	+	3	a
-	-	4	a

Në mënyrë analoge hartojmë Tabelën 3.2

Tabela 3.2 Bashkëveprimi i gjenit PRNP dhe XCHAP dhe fenotipet e tyre (+normal, -mutant)

Gjeni PRNP	Geni X CHAP	Gjenotipet	Fenotipet
+	+	N	Normal
+	-	S	Prione sporadike
-	+	A	Prion të fituar
-	-	G	Prion gjenetik

Më poshtë për secilin fenotip do të ndërtojmë modelin bimodular gjenetik

3.4.1 Modeli bimodular i fenotipit normal

Në fig3.2 është paraqitur modeli bimodular gjenetik i fenotipit normal.

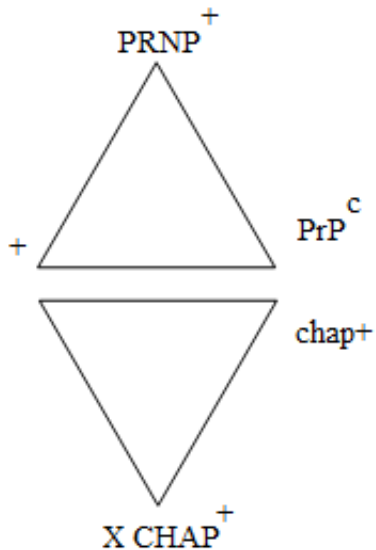


Fig.3.2 Modeli bimodular për fenotipet normal .

Njerëzit që nuk vuajnë nga sëmundjet prion janë ata të cilët nuk kanë ndonjë mutacion si në gjenin PRNP prej së cilës formohet proteina prion qelizor (PrP^C) ashtu dhe në gjenin XCHAP prej të cilit formohet shaperoni.

Sipas këtij modeli do të mendohet se të qenit pa asnjë ndryshim të dy gjeneve bën të mundur ruajtjen e funksionit normal të proteinës PrP^C . Ndonëse funksionojnë dy module dhe për këtë

arsye modeli i ndërtuar quhet bimodular, kërkesa ose nevoja që përmbushet është një: formohet një proteinë prion që kryhen funksionet e caktuara por që sot njihen pak.

Nga pikëpamja e konceptit modular kjo do të thotë se për të njëjtën kërkesë ose bravë janë ekstraktuar dy lloje të ndryshme informacioni nga gjeni PRNP dhe gjeni XCHAP dhe për pasojë janë formuar dy tipa celësash d.m.th. dy produkte të ndryshme gjenike, bashkëveprimi të cilëve bën të mundur hapjen e një brave të vetme.

3.4.2. Modeli bimodular për sëmundjet prionike sporadike

Figura 3.3 Paraqet modeli bimodular të sëmundjeve prion sporadike

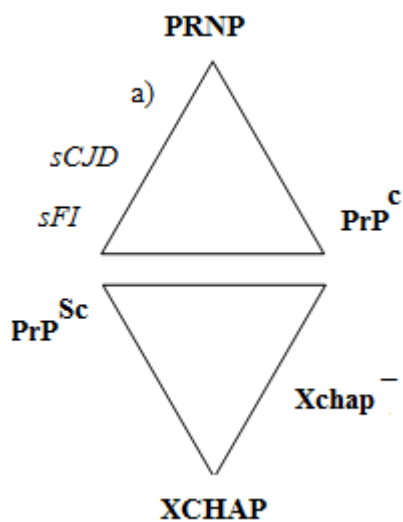


Fig.3.3 Modeli bimodular i sëmundjeve prionike sporadike

Të dhënat nga studimet e ndryshme tregojnë se sëmundjet prion sporadike si sFI, sCJD apo VPSPr shkaktohen nga mutacionet e gjenit të XCHAP (të shaperonit X).

Cilat janë provat që mbështetin modelin bimodular gjenetik për sëmundjet prion sporadike?

Në të majtë të fig.3.3 janë shënuar sëmundjet prionike gjeni PRNP i të cilave nuk ka pësuar mutacione.

Në të vërtetë për sFI nuk njihen mutacione në gjenin PRNP, por sipas mendimit tonë ndodhin mutacione vetëm të gjenit nga i cili kodohet proteina shaperon. Rreth 15 vjet më parë është bërë e njohur (Parchi, et al., 1999) se insomnia fatale sporadike (sFI) ka një fenotip shumë të ngjashëm me FFI, por që nuk është e shoqëruar me ndonjë mutacion në gjenin e proteinës prion. Të njëjtën gjë mund të themi për prionopatinë e ndjeshme në mënyrë variabël ndaj proteazës (VPSPr). Kjo sëmundje është përshkruar kohët e fundit dhe nuk është gjetur ndonjë mutacion në sekuencën koduese të gjenit PRNP (Gambeti, et al., 2008).

Nga këto fakte arrijmë në përfundimin se një sëmundje prionike tek njerëzit shfaqet kur ndodh një mutacion në gjenet përgjegjës për shaperonët. Problemi mbetet disi i diskutueshëm për sCJD, sepse 10-15% e rasteve rezultojnë nga mutacionet e trashëguara në gjenin e proteinës prion (NPDPS, Div. of Neur <http://www.cjdsurveillance.com>)

Ndoshta një përqindje e tillë e vogël e sCJD mund të shpjegohet me mutacionet somatike. Megjithatë sot pranohet mendimi se njerëzit me sëmundje prionike sporadike nuk kanë në gjenealogjinë e tyre individë po me këtë sëmundje dhe se të këta të sëmurë nuk janë identifikuar mutacione në gjenin PRNP.

Gjithashtu pranohet se format sporadike të sëmundjeve prionike përfshijnë sCJD, sFI dhe VSPPr (Genetic Home Reference. Jan. 2014, ghr.nlm.nih.gov/condition/prion-disease)

3.4.3 Modeli bimodular për sëmundjet prionike gjenetike (të trashëgueshme ose familiare)

Në modelin që propozohet shpjegimi i sëmundjeve të trashëgueshme gjenetike gjen një mbështetje të mirë.

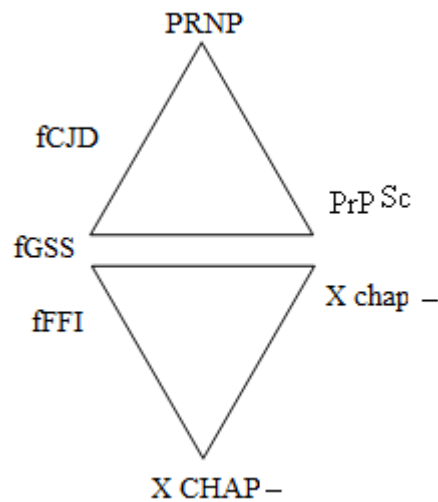


Fig.3.4 Modeli bimodular për sëmundjet prionike gjenetike

Rreth 10-15% e të gjithë rasteve të sëmundjeve prionike janë shkaktuar nga mutacione të gjenit PRNP dhe për këtë arsye, këto forma konsiderohen të trashëgueshme, gjenetike ose familjare.

Sëmundjet prionike të trashëgueshme dhe gjenetike janë FCJD, fGSS dhe FFI.

Emrat e këtyre sëmundjeve janë shënuar në të majtë të fig.3.4 Ata tregojnë se janë shkaktuar nga mutacionet që ndodhin si në gjenin PRNP ashtu dhe në gjenin XCHAP. Ashtu si është formuar një proteinë prion e gabuar (-) po ashtu ka ndodhur me gjenin XCHAP(-). Si rezultat i kësaj gjendjeje formohet një proteinë e keqpalosur d.m.th. izoforma PrP^{Sc}.

Kjo e fundit udhëheq proteinën prion t'i shndërrojë ato si vetja. Të gjithë format e njohura të prioneve indukojnë formimin e një palosje amiloide në të cilën proteinat polimerizohen në agregate të cilat janë shtresa beta të bashkuara ngushtë me njëra tjetrën.

Mendohet se agregatet amiloide janë struktura fibrile që rritin skajet e tyre të cilat këputen në dy pjesë dhe sërish këto pjesë fundore i në nshtrohen një rritjeje tjetër. Periudha e inkubimit e sëmundjeve prionike është përcaktuar nga tempi i rritjes e lidhur kjo me replikimin e prioneve, i cili vetë është një balancë midis rritjes lineare dhe këputjeve të agregateve (Aguzzi, 2008).

Në model paraqitet shkurt lidhja PRNP-PrP^{Sc}. Në të vërtetë nga gjeni është formuar një protein prion PrP e cila duke ndryshuar nga proteina normale bie pre e konversionit konformacional dhe formon proteinën PrP^{Sc}. Proteina PrP^{Sc} gjithmonë shkakton sëmundjet prionike.

Megjithëse struktura 3D e PrP^{Sc} nuk njihet, ajo ka përqindje të lartë të shtresave beta(β sheet) në vend të strukturës normale α –helikale.

Agregatët me izoformen anormale formojnë fibra amiloide tepër të strukturuar , të cilat fillojnë të akumulohen në pllaka. Është e paqartë nese këto agregate janë shkaktare të dëmtimit qelizor apo janë efekte anësore të vetë sëmundjes.

Në rrethanat siç tregohet në fig.3.4 vetëm molekulat me një sekuencë të ndryshuar të aminoacideve (mutacion) kthehen në PrP^{Sc} dhe përftohen agregatet fibrilare që rriten.

3.4.4. Modeli bimodular për sëmundjet prionike të fituar

Modeli bimodular i sëmundjeve prionike të fituar të paraqitur në figurën 3.5 është ndoshta modeli që na ndihmon më shumë në shpjegimin e hipotezës së shaperonit X.

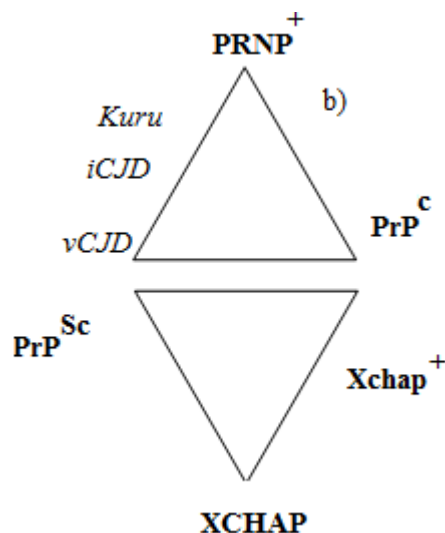


Fig.3.5 Modeli bimodular për sëmundjet prion të fituara

Së pari në këtë model propozohet se për shfaqjen e sëmundjeve prionike dhe zhvillimin e saj nuk mjafton vetëm gjeni mutant PRNP dhe për rrjedhojë edhe proteina mutante që shndërohet në izoformën PrP^{Sc}.

Sipas mendimit tonë, vetëm në prani të proteinës shaperon të mutuar, ashtu siç ndodh te sëmundjet prionike gjenetike, ajo arrin të bëhet qendër kristalizimi për “infektimin“ indor të trurit me izoformën PrP^{Sc}.

Kështu, në mungesë të shaperonit mutant izoforma PrP^{Sc} nuk arrin të shumohet, sepse ajo nuk është e stabilizuar prej pranisë së domosdoshme të shaperonëve mutantë. Përmenden tri forma të sëmundjeve prionike të fituara : kuru ,vCJD, iCJD.

Me konceptin e fituar kuptohen ato sëmundje prionike të cilat shfaqen vetëm kur njerëzit bien në kontakt me burime infektuese. E njohur është epidemia e sëmundjes kuru në Papua të Guinesë së Re. Rituali kanibal, ku të afërmit hanë mishin e njeriut të tyre të sapo vdekur në shenjë nderimi dhe respekti, ka bërë që në këtë vend të botës sëmundja kuru të kishte një përhapje epidemike në të kaluarën.

Ushqimi me mish të infektuar me izoformën PrP^{Sc} e bën të infektuarin që ka gjenin normal të XCHAP, por ka gjenin mutant PRPN që fillimisht të zgjojë , të gjallërojë dhe së fundi të shumojë izoformën PrP^{Sc}. Me sa duket ky proces është i pakthyeshëm. Sapo fillon faza e parë e shumimit, vjen faza tjetër dhe procesi tjetër i shtimit të proteinës së keqpalosur PrP^{Sc} e çon organizmin e gjallë në një rrugë të pariparueshme.

Në këtë rast gjen shprehje veprimi i seleksioni natyror midis qelizave me PrP^{Sc} të infektuar dhe të qelizave me PrP^{Sc}.

Dyndja e fortë apo përmbajtja e organizmit të gjallë me PrP^{Sc} të ardhur nëpërmjet të ushqyerit dhe formimi i përshpejtuar i izoformës PrP^{Sc} emigrante dhe infektuese nuk lejon shtimin e izoformës PrP^{Sc} autoktone apo indigjene dhe jeta e tyre është e tillë që këto të fundit janë bashkuar me të fuqishmit. Në këtë mënyrë kontaminimi bëhet shkak i lindjes dhe i zhvillimit të sëmundjes prion të fituar.

Një mekanizëm i ngjashëm ndodh edhe për vCJD dhe iCJD.

Mendojmë se modeli që propozohet nuk shpjegon vetëm rastin e sëmundjeve prionike të fituara por ai mbështet dhe është një argumenti i mirë për të shpjeguar edhe dy modelet e tjera si për sëmundjet sporadike ashtu edhe për ato gjenetike.

3.5 DISKUTIME RRETH MODELEVE BIMODULARË

Ndërtimi i modeleve bimodularë gjenetikë për sëmundjet prionike sporadike të fituara dhe gjenetike, në të vërtetë është zhvillimi i hipotezës së protein X (Telling et al.,1995). Sipas kësaj hipoteze një proteine qelizore e paidentifikuar bën të mundur konversioni e PrP^C në PrP^{Sc} duke i mbledhur ato së bashku në një kompleks.

Sipas autorëve të kësaj ideje proteina prion qelizore (PrP^C) lidhet me proteinën X. Nga ana tjetër autorët qartësisht propozuan se proteina X mund të funksionojë si shaperon molekular në formimin e PrP^{Sc}.

Kjo hipotezë e formuluar 20 vjet më parë nuk ka tërhequr vëmendjen e studiuesve. Diskutimi i saj me anë të disa modeleve është përpjekja e parë. Por vëmendjen tonë nuk e tërheq vetëm ky fakt. Në një studim tregohet se shaperonet molekularë maskojnë efektet negative të mutacioneve (Bobula, et al., 2006), gjë e cila nuk ndodh në sëmundjet prionike .

Nga ana jonë nuk është gjetur ndonjë studim që bën fjalë për mutacione të shaperonëve molekularë në sëmundjet prionike. Një mutacion i shaperonëve molekularë ka të bëjë me mbledhjen korrekt të kompleksit mitokondrial (Fassone, et al., 2011).

Në një studim tjetër (Barry, et al., 2001) funksionet e shaperonëve janë studiuar me anë të mutagjenezës duke prodhuar mutant dhe duke njohur funksionet e tyre. Asgjë e tillë nuk ka ndodhur me shaperonet e mundshëm që marrin pjesë në sëmundjet prionike. I përmendim këto studime për të theksuar mendimin se studimi i shaperonëve molekularë që marrin pjesë në sëmundjet prionike kanë një rëndësi kyçe .

Ndonëse modelet tona kanë natyrën e tyre spekulative , ato janë ndërtuar mbi një bazë e cila mund të provohet. Më të rëndësishëm për t'u diskutuar janë modeli i sëmundjeve prionike sporadike dhe i sëmundjeve prion të fituara.

Në dallim nga sëmundjet prionike gjenetike te këto dy sëmundje ka pësuar mutacion ose gjeni PRNP (sëmundjet e fituara) ose gjeni XCHAP (sëmundjet sporadike) .

Fakti se sëmundjet prionike sporadike shfaqen vetëm nga mutacioni i njërit nga dy gjenet pjesëmarrës tregon se shaperonet molekulare kanë një efekt të konsiderueshëm në shfaqjen e sëmundjeve prionike. Megjithatë ato nuk janë të trashëgueshme sepse të dhënat nuk tregojnë për një histori familiare të këtyre sëmundjeve. Prej kësaj mund të jepet mendimi se sëmundjet prionike sporadike shkaktohen nga një mutacion somatik.

Në këndvështrimin tonë sëmundjet prionike të fituara paraqesin rastet më interesante. Tek këto sëmundje vëzhgohen mutacione në gjenin PRNP dhe për rrjedhojë proteina prion është një proteine mutante e cila nuk njihet nga shaperonët normal. Megjithatë te sëmundjet prionike të fituara nuk mjafton shaperoni normal jo mutant. Pritet që te njerëzit me mutacione në gjenin PRNP të zhvillohen sëmundjet prionike. Me sa duket proteina prion nuk pëson reaksionin e konversionit $PrP^C \rightarrow PrP^{Sc}$, sepse proteina shaperon arrin t'i kompensojë difektet e proteinës PrP^{Sc} .

Por ky kompensim ose korrektim nuk ndodh kur organizmat e gjalla dhe konkretisht njeriu bien në kontakt fizik me substanca të kontaminuara me izoformën PrP^{Sc} .

Siç u tha më lart sasia e proteinës PrP^{Sc} shërben si pikë kristalizimi për formimin në seri të vehtes së saj aq më tepër ku baza materiale është e pranishme d.m.th. kur vetë njerëzit me gjen PRNP mutant prodhojnë farat e këtyre qendrave të kristalizimit.

Përputhjet e katër modeleve bimodulare fillimisht të supozuar teorikisht me të dhënat të cilat në një masë të konsiderueshme flasin në favor të këtyre modeleve, na japin të drejtën që të diskutojmë rreth provave dhe analizave të të dhënave të sëmundjeve të ndryshme prionike.

Së pari mund të diskutojmë për praninë e mutacioneve somatike si tek sëmundjet prionike të fituara edhe te sëmundjet prionike sporadike. Në sëmundjet prion të fituar ekzistojnë mutacione në gjenin PRNP të cilat kalojnë nga një brez në tjetrin. Megjithatë edhe nëse ndodhin mutacione

somatike nuk ndryshon mekanizmi i lindjes dhe i zhvillimit të sëmundjeve prionike, megjithëse kursi i sëmundjeve dhe simptomat e sëmundjes nuk mund të mbeten si më parë. E njëjta gjë vlen edhe për praninë e mutacioneve somatike në sëmundjet prion të fituara.

Së dyti mund të diskutohet në kënvështimin e katër modeleve bimodulare shenjat klinike, profili biokimik ,dekursi i sëmundjes etj. Nga kjo analizë mund të grumbullohen të dhëna në favor ose jo të këtyre modeleve dhe kjo natyrisht flet në dobi të modeleve të propozuara.

Dhe së fundi, dhe që mendoj që është më e rëndësishme, modelet bimodularë janë gjenetike, karakteristikë e të cilëve është se funksioni i tyre përcaktohet nga një fragment i ADN-së. Për natyrën gjenetike do të flitet në kreun e ardhshëm.

KREU IV

NATYRA GJENTIKE E SËMUNDJEVE PRIONIKE

4.1 PRIONET NUK KANË ACIDE NUKLEIKE DHE JANË AGJENT INFEKTIVË?!

Sipas fjalorit Merriam-Webster prioni është forma jonormale e një proteine qelizore normale e cila nuk ka acid nukleik dhe të gjithat shkakton sëmundjet prionike kur grumbullohet në trurin e tyre.

Sipas Medical Dictionary prioni është një agjent i vogël proteinik që shkakton sëmundje dhe mendohet se është grimca më e vogël infektuese. Ai nuk është bakter, kërpudhe apo virus dhe nuk përmban material gjenetik.

Sipas Oksford Dictionaries prioni është një grimcë proteinike që shkakton disa sëmundje të trurit si BSE, scrapie dhe CJD. Prionet nuk janë të dukshme në mikroskop dhe nuk përmbajnë acid nukleik dhe janë shumë rezistente ndaj shkatërrimit.

Sipas Neës Medical një prion është një grimcë e vogël infektuese e përbërë nga një proteinë e keqpalosur që shkakton disa sëmundje neurodegenerative progresive.

Në Encyclopedia Britanica shkruhet se prioni është një formë jonormale e një proteine që normalisht është e padëmshme. Kjo proteinë është gjetur në tru dhe është përgjegjëse për disa sëmundje fatale neurodegenerative të kafshëve dhe njerëzve të quajtura encefalopati të transmetueshme spongiforme.

Në Larousse prioni është një proteinë normale e akumuluar në një formë anormale në pllakat amiloide që infiltrojnë indet nervore.

Sipas Biology online prioni është një grimcë proteinike infektive e ngjashme me viruset por pa acid nukleik.

Edhe nëse do të vazhdojmë të referohemi fjalorëve apo enciklopedive të tjera kuptimi i prioneve do të jetë pothuaj i njëjtë.

Në këto përkufizime për prionet i jepet rëndësi faktit të padiskutueshëm se përbërja e tyre është proteinike dhe se sëmundja prion shfaqet si pasojë e palosjes jo normale të tyre dhe vihet në dyshim mendimi i rolit infektiv të kësaj proteine. Cila është sjellja e kësaj proteine për të cilën ajo quhet infektive ? !

Por mbi të gjitha kuptimin e prioneve e errëson lidhja e tyre me mungesën e acideve nukleike (! ?) Pse ?

Problemi shtrohet thjeshtë : Proteina normale qelizore (PrP^C) është produkt i gjenit PRNP i cili ndodhet në kromozomin 2. Është e qartë se studiuesit bëjnë lidhjen e të qenit infektiv të grimcës proteinike me acidet nukleike nga të cilat ato formohen. Në të vërtetë dihet se për proteinën PrP^C është përgjegjës gjeni PRNP.

Atëherë çfarë acidi nukleik kërkojnë studiuesit të prionet?

Duke u bazuar në këto dy të dhëna arrihet në përfundimin se prionet janë agjent infiltrues pa acid nukleik. Ky koncept për prionet është kryesisht i gabuar.

Cili është burimi i këtij koncepti të gabuar për prionet?

Gabimet e kësaj natyre si ato që u përmëndën më sipër nuk janë të pa njohura në shkencë. Këto gabime ndodhin në shkencë sepse njerëzit nuk arrijnë të kapërcejnë një kufizim të caktuar konceptesh. Ata nuk mund të pranojnë se bota biologjike ka fenomene të ngjashme me infektimin viral por që kanë mungesë të acideve nukleike.

Gjithashtu të dhënat e deritanishme të shkencave biologjike e kanë bindur atë se i vetmi informacion sipas të cilit kryhet një funksion është vetëm renditja e nukleotideve të një fragmenti të acideve nukleike.

Si dihet ky lloj informacioni i përdorur nga organizmat e gjallë është lidhur në procesin e replikimit (vetë dyfishimit), me transkriptimin e ADN-së nga ARN-ja dhe e kundërta si dhe në kodin gjenetik në bazë të cilit që kur lindin sistemet e para të gjalla ka qënë krijuar korrespondenca e gjuhës së acideve nukleike në gjuhën e proteinave.

Ky lloj informacioni i cili për opinionin e gjerë shkencor është i vetmi dhe nuk ka analog të tij, i bën njerëzit të ruajnë të njëjtën paradigëm shkencore që nga koha e formulimit të konceptit të gjenit. Pranimi i tij në mënyrë të skajshme është bërë shkas që disa biologë dhe shkencëtarë të tjerë të kritikojnë determinizimin gjenetik.

4.2 RRETH DETERMINIZIMIT GJENETIK

Forma e parë e determinizimit gjenetik është një doktrinë e quajtur fiksism gjenetik. Sipas kësaj doktrine gjenet e prindërve përcaktojnë tiparet e fëmijëve të tyre. (Dennet, 1996), e quan këtë formë të thjeshtë të determinizimit **sfeksizëm**(nga emri i grerëzes Sphex). Kjo grerëz kur vjen koha për të vendosur vezët ndërton një gropëz ku bie brenda një karkalec të cilin ajo e paralizon për të futur vezët në trupin e tij.

Sigurisht gjenet ndikojnë zhvillimin e njeriut por edhe njohja komplet e gjeneve të fëmijëve dhe mjedisit ku ai rritet nuk lejojnë specifikimin e saktë të jetës së një organizimi; gjasat apo fati luajnë një rol të rëndësishëm në zhvillim. P.sh numri i qimeve (ketave) nuk është i barabartë midis dy krahëve të mizës së uthullës kur dihet se për të dy krahët veprojnë të njëjtat gjene. Në këtë rast mendohet se ndryshimet nuk janë pasojë e fatit të verbë r por rezultat i proceseve deterministe të dinamikës jo lineare.

Proçese të kësaj natyre janë gjeneruar në simulimet kompjuterike por prania reale e tyre në organizmat e gjalla mbetet një problem empirik. Forma e dytë e determinizimit gjenetik është më e sofistikuar dhe quhet **kapacitet i lindur**.

Sipas kësaj doktrinë njeriu është si një tufë me lule ku pritët të shtohen një nga një pjesë e saj.

Në një mjedis të pasur tufa e luleve është me e pasur kurse në mjedis të varfër kjo tufë është me e vogël dhe njerëzit sipas (Lewontin 1991) kanë tipare më të ngjashme me njëri-tjetrin. P.sh.

njerëzit të cilët gjatë rritjes dhe zhvillimit janë kequshqyer do të shfaqin ndryshime individuale më të vogla në gjatësi se sa ato që janë të mirë-ushqyer.

Forma e tretë dhe më e sofistikuar e determinizimit gjenetik është **variacioni statistik**. Sipas kësaj doktrine të gjithë ndryshimet individuale mund të ndahen në një proporcion të caktuar midis determinanteve gjenetike dhe determinatëve mjedisorë. P.sh. mund të thuhet se 80% e variancës në performancën e fëmijëve në lidhje me testin IQ është shkaktuar nga ndikimi gjenetik dhe vetëm 20% e saj është shkaktuar nga mjedisi.

Kjo do të thotë se edhe sikur të ndodh një ndryshim radikal në mjedis (psh një student shqipëtar diplomohet në Universitetin e Haëardit apo diku tjetër) do të kemi vetëm një efekt modest të këtij ndryshimi në lidhje me performancat.

Në këtë rast ka më shumë përparësi performanca e individit kurse krahasimi në kohë flet për të kundërtën. Një nxënës i zakonshëm sot e bën mbledhjen e numrave shumë më shpejt se sesa një matematikan i zgjuar romak. Së fundi duhet theksuar se trashëgimi jo gjithmonë do të thotë pandryeshmëri. Psh. njerëzit fenilketonurikë (dmth me tiparin PKU) janë me prapambetje mendore.

Sot këto njerëz kurohen duke i privuar ata nga ushqimi me fenilalaninë. Kështu 100 vjet më parë përqindja e të qenit me prapambetje mendore ishte 100% kurse sot është pothuajse zero (sigurisht nëse kurohet).

4.3 NJE BIOLOGJI E FOKUSUAR NE INFORMACION

Qëndrimi kritik ndaj determinizimit gjenetik është i lidhur me mendimin se informacioni gjenetik nuk është i vetmi informacion sipas të cilit kryhet një funksion. Në Kreun II është folur për ekzistencën jo vetëm të sistemit të trashëgimit gjentike dhe të moduleve gjenetike. Analiza e sëmundjeve prionike ka për bazë bashkëveprimin e një moduli gjenetik me një modul tjetër).

4.3.1 Shaperonët joproteinikë

Modeli bimodular, i sëmundjeve prionike, ashtu sic tregon edhe emri përbëhet nga dy module gjenetike. Në të vërtetë nëse dogma Anfinsen nuk është e saktë ose është pjesërisht e saktë, atëherë çdo modul gjenetik do të shoqërohet me një modul tjetër. Arsyeja është e thjeshtë. Proteinat janë funksionale vetëm në konformacionin tridimensional dhe konformacioni tridimensional përfitohet me pjesëmarrjen e shaperonëve molekulare.

Modeli ynë bimodular u ndërtua në bazë të idesë së proteinës X. Kjo do të thotë se shaperoni ka përbërje proteinike dhe për rrjedhojë në sëmundjen prionike marrin pjesë dy gjene të cilët formojnë dy module gjenetike. Me të drejtë proteinat konsiderohen kuaj pune të organizmave të gjalla dhe si të tilla ato shpesh punojnë në grup (Bailey, 2014). Por çfarë ka ndodhur para se të formohen këto grupe shaperonësh proteinike. Autorja e sipërmëndur përshkruan zbulimin e fosfateve në rolin e shaperonëve dhe thotë se kjo substancë e thjeshtë punon si e tillë për miliarda

vjetësh. Është gjetur se bakteret akumulojnë polifosfate për tu mbrojtur kundër crregullimeve që shkaktojnë proteinat e keqpalosura. Si shaperonë kimikë shërbejnë substanca të tilla si dimetil sulfoksidi (DMSO), trimetil N-oksidi (TMAO), gliceroli, osmolitet dhe shumë substanca të tjera (Welch et al., 2004).

Të gjithë këto të dhëna na çojnë në mendimin se modeli bimodular për sëmundjet prion mund të mos përbëhet nga 2 module gjenetike, njëri nga gjeni PRNP dhe tjetri nga gjeni XCHAP. Si përfundim modeli i propozuar për sëmundjet prionike mund të ketë një përbërje tjetër: njëri modul dhe konkretisht moduli që ka si bartës të informacionit gjenin PRNP mund të jetë gjenetik kurse moduli tjetër mund të jetë epigjenetik.

Në këtë rast bartës i informacionit sipas të cilit ndodh një funksion nuk është gjeni por një proteinë. Kjo proteinë që njih një substancë të cfarë do shme, sic janë, bie fjala, polifosfatet është ajo që kryen një funksion të caktuar.

Në këtë rast modeli bimodular i një sëmundje apo tipari hipotetik mund të paraqitet si në fig.4.1

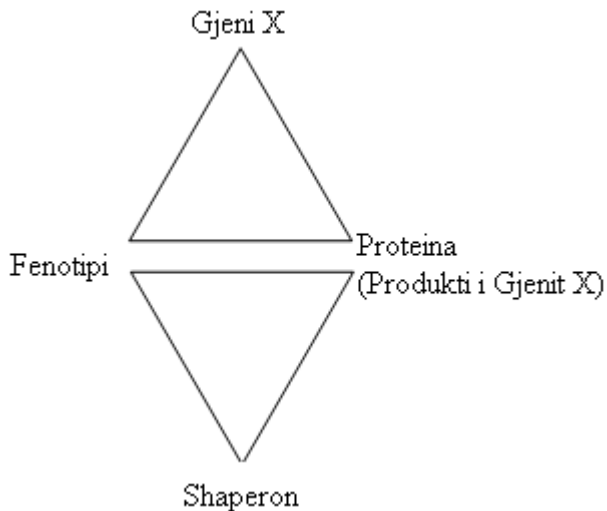


Fig.4.1 Modeli bimodular i një fenotipi i formuar nga bashkëveprimi i një moduli gjenetik me një modul epigjenetik

Gjithcka që ndodh në modelin epigjenetik në lidhje me informacionin është krejt ndryshe. Komunikimi i informacionit nuk është i llojit replikim, transkriptim apo translacion. Në modulet epigjenetike zotëron informacioni që ka të bëjë me dukurinë e njohjes së molekulave. Për shkak të vetive të caktuara substancat kimike kanë afërsitë e tyre që burojnë nga natyra e ndërtimit të lëndës. Bie fjala, natriumi nuk ekziston në natyrë si metal i pastër. Atomet ????

Na reagojnë me oksigjenin molekular po ashtu sic digjet një letër në flakën e qiriut. Në këtë rast flitet për natyrën e lëndës nga e cila rrjedhin të ashtuquajturat njohje molekulare. Këto njohje molekulare janë të natyrshme dhe syrit tonë i duken të habitshme nëse do të ishte ndryshe, por të gjithë këto bashkëveprime janë të bazuar në informacion. Për këtë informacion flasim në rastin

kur në qëniet e gjalla formohen modulet epigjentike. Falë formimit të moduleve epigjentike proteinat prion ashtu si tek shaperonet proteinikë, mund ose jo të formojë fenotipin normal.

Modeli bimodular i përbërë nga në një modul gjenetik dhe një modul epigjenetik është një alternativë shpjegimi për sëmundjet prion. Në gjëndjen e sotme nuk mund ti jepet përparësi modelit bimodular me dy module gjenetike apo modelit bimodular me një modul gjenetik dhe me një modul epigjenetik. Në figurën 4.1 që paraqet rastin e fundit dmth modulin që ka:

Një modul gjenetik dhe një modul epigjenetik duhet theksuar se produkti i gjenit X, psh. proteina prion qelizore PrP^C në lidhje me një shaperon kimik me të cilën bashëvepron është një strukturë me kujtesë d.m.th midis saj dhe shaperonit kimik ndodh një bashkëveprim bazuar në informacion.

Produkti i këtij bashkëveprimi është një ndryshim i konformacionit. Nëse bashkëvepron shaperoni i duhur kimik sepse ai e njuh sekuencën primare të PrP^C, atëherë përfitohet konformacioni tridimensional funksional. Në të kundërtën përfitohet keqpalosja e cila con në reaksionin e konvesionit PrP^C-PrP^{Sc}.

Nga ana tjetër vëmendjes tonë nuk duhet ti shpëtoje fakti se, ashtu si në shaperonet proteinike mund të mos veprojë ose të mos ndodhet në sasinë dhe cilësinë e duhur vetë shaperoni kimik. Edhe në këtë rast mund të mos përfitohet konformacioni i duhur tridimensional i PrP^C, fakti që merren në konsideratë bashkëveprimet e bazuara në informacion, jo vetëm të proceseve replikim, transkriptim dhe translacion, tregon se ka një biologji tjetër e cila është fokusuar në informacionin biologjik.

Pra, vetë studimi dhe marrja në konsideratë e shaperonëve kimikë, formimi i moduleve epigjentike apo analiza e bashkëveprimeve të bazuara në informacion, tregon se biologjia e sotme po thyen paradigmen e vjetër sipas së cilës i vetmi informacion i organizmave të gjalla është renditja e nukleotideve në ADN dhe ekzistenca e kodeve gjenetike: por kjo paradigmë ende nuk është triumfuese.

4.3.2 Keqpalosjet proteinike dhe sëmundjet

Keqpalosjet proteinike, ashtu sic është përmëndur shpesh edhe më parë, kontribuojnë në shfaqjen e gjysmës të sëmundjeve tek njeriu (Bradbery, 2003).

Anomalitë e palosjes proteinike shkaktajnë sëmundje sepse ulin praninë e proteinës në funksionin e duhur ose bëhen shkak i sëmundjeve nga akumulimi i agregateve të tyre (Bellotici dhe Stopini 2009)

Për të treguar natyrën gjenetike të keqpalosjeve do të trajtojmë sëmundjet tipike të tyre sic janë proteina rregullatore transmembranore e fibrozës kistike (CFTR) dhe proteina supresore e tumoreve p53.

a) Keqpalosja e CFTR

Ashtu sic tek gjeni PRNP edhe tek gjeni CFTR njihen rreth 1500 mutacione me i njohuri prej të cilëve është mutacioni D508 (deletion 508). Në prani të këtj mutacioni CFTR nuk kalon nga rrjeti endoplazmatik dhe vetëm pak molekula arrijnë në membranë.

Në kulturat qelizore është treguar se ulja e temperaturës së inkubimit ose trajtimi me shaperonë kimikë bën që proteina të stabilizojë konformacionin e saj gjë e cila pranohet si një terapi e kënaqshme.

b) Keqpalosja e p53 dhe kanceri

Gjasa që destabilizimi i një proteine mund të shkaktojë një tumor është provuar te mutacionet e p53 d.m.th. tek proteina supresore e tumoreve. Kjo protein d.m.th. p53 vepron si faktor transkriptimi dhe rregullon shprehjen e gjeneve të përfshirë në riparimin e ADN-së , në stopimin e ciklit qelizor dhe në apoptozen.

Lidhja e p53 me kancerin eshte vëzhguar në gjenelogjitë familjare, ashtu sic janë vëzhguar sëmundjet prion gCJD, gGSS, dhe gFFI.

Së pari theksojmë se mutacionet në proteinën p53 janë mutacione të faktorit të transkriptimit dhe përfshihen në tipin e mutacioneve të kontaktit. Kjo do të thotë se p53 është gjeni sipas informacionit të së cilit behet lidhja me një segment të ADN-së. Nga ky këndvështim p53 mund të konsiderohet një strukturë me kujtesë , një bartëse e informacionit analoge me acidet nukleike.

Së dyti si duket bashkë veprimi i p53 me ADN-në bën të mundur fillimin e transkriptimit dhe për rrjedhoje formimin e një njësie funksionale ose të një moduli. Mbasi struktura me kujtesë e këtij moduli nuk është një fragment i acideve nukleike, ai nuk quhet modul gjenetik por modul epigjenetik.

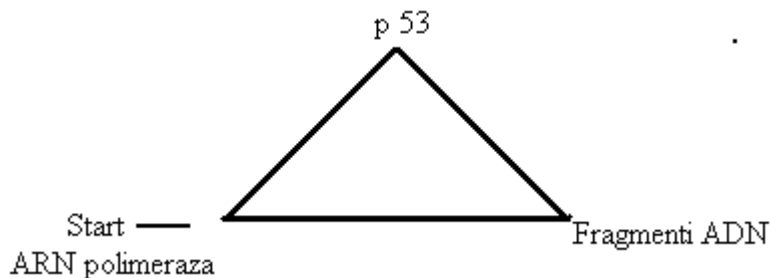


Fig.4.2 Paraqitja triadike dhe e një moduli epigjenetik

Produkti i informacionit p53 është lidhja e saj me një fragment të ADN-së , gjë e cila bën të mundur përmbushjen e një funksioni sic është fillimi i një transkriptimit dhe formimi i ARNm.

Së treti karakteristikë e moduleve është lidhja midis tyre dhe formimi i rrjetave modulare. Në shëmbullin tonë vetë p53 është produkti i dy gjeneve; i gjenit sipas të cilit u përcaktua renditja e aminoacideve dhe i gjenit tjetër sipas të cilit është formuar shaperioni i saj proteinik. Nga ana tjetër në formimin e ARNm nga transkriptimi i ADN-së njihje e cila u bë nga p53, fillon një rrjet tjetër i moduleve.

Si përfundim mund të thuhet se me konceptin modular arrihet të kapërcehet kufizimi konceptual sipas të cilit i vetmi funksion që kryhet sipas informacionit është acidi nukleik. Por problemi që diskutohet në këtë paragraf qëndron gjetiu.

4.4 SEMUNDJET PRIONIKE JANE GJENETIKE POR SA JANË TË TRASHËGUESHME

I rikthehemi përkufizimeve të prioneve pasi është bërë njohur dhe moduli epigjentik i shfaqjes dhe i zhvillimit të tyre. Ajo që bie në sy në këto përkufizime është kundërvënia e proteinës së keqpalosur që vetshumohet me mungesën e acideve nukleike përkatëse dhe e ngjashmërisë së tyre me viruset por e mungesës së acideve nukleike.

Këto kundërvënie që i gjejme pothuajse në pjesën më të madhe të përkufizimeve për prionet pasqyrojnë pamundësinë e studiuesve për të kapërcyer një kufizim konceptual. E thënë më thjeshtë konceptet tradicionale biologjike nuk mund të pranojnë shumimin ose përhapjen në tru të proteinës së keqpalosur pa e shoqëruar atë me gjenin si mbartës të informacionit.

Në të vërtetë izoforma e PrP^C si pasojë e keqpalosjes formon shtresat beta të cilat akumulohen në agregate fibrilarë. Kuptimi real i fenomenit prion rëndohet nga fakti tjetër se vetëm 10-15% e sëmundjeve prionike të njeriut janë të trashëgueshme. Sëmundjet prion të trashëgueshme janë CJD, GSS, FFI. Të tri këto sëmundje kanë pësuar mutacione në gjenin PRNP dhe trashëgohen si tipare zotësuese autosomike.

Në modelin tonë këto sëmundje vijnë si rezultat i mutacioneve si të gjenit PRNP përgjegjës për proteinën prion qelizore (PrP^C) ashtu edhe të gjenit të XCHAP, përgjegjës për shaperonin proteinik. Problemi është i diskutueshëm për sëmundjet prionike me etiologji sporadike dhe të fituar të cilat përbëjnë 85-90% të rasteve. Fillimisht duhet shpjeguar kuptimi jo i njëjtë fjalive “gjenetik” dhe “i trashëgueshëm”.

Nga këndvështrimi i biologjisë së fokusuar në informacion dhe jo të fokusuar në gjene, çdo tipar, proces apo fenomen biologjik, ka natyrë gjenetike sepse nuk ka funksion apo strukturë gjenetike pa informacionin përkatës. Të qenit mashkull apo femër është një kushtëzim gjenetik sepse si tiparet primare dhe sekondare të seksit janë formuar në bazë të një informacioni gjenetik. Nga ana tjetër dihet se tipari mashkull apo femër nuk trashëgohet. Në të vërtetë një gjë tilla ndodh për shumë tipare.

Nga një brez në tjetrin kalon një informacion i caktuar një informacion sipas të cilit tek pasardhësit do të formohet një tipar apo sjellje por kjo gjë nuk ndodh gjithmonë. Në shpjegimin e kësaj dukurie na ndihmon koncepti i modulit gjenetik dhe me shumë koncepti i modulit epigjenetik.

Në modulin tonë sic u tregua në Kreun II e III, moduli përbëhet nga tre elemente. Asnjë nga këta elemente nuk e kanë të sigurt shfaqjen e tyre në brezin pasardhës.

Struktura me kujtesë sic është një fragment i acidit nukleik dhe nga e ka bazën një modul gjenetik, mund të jetë pa asnjë funksion. I tillë është geni LTC.P dmth gjeni nga i cili formohet enzima laktazë që zbërthen sheqerin e qumështit laktozë.

Nëse kultura e një vëndi nuk përdor qumështin si ushqim e cila është fakt për disa etni atëhere gjeni në fjalë ose më saktë informacioni i tij nuk shfaqet në asnjë formë funksioni mund të krijohet një gjëndje tjetër. Për një individ bartës të alelit recesiv (LCT. R/LCT.R) ushqimi me qumësht mund të jetë i dëmshëm ashtu si mungesa e qumështit mund të jetë e favorshme.

Në konceptin tonë modular vlera e informacionit përcaktohet nga funksioni, nga ai funksion i cili përmbush me sukses një kërkesë ose një nevojë. Pra, trashëgimia jo vetëm është e pasigurt në kalimin nga një brez në tjetrin por edhe e diskutueshme si informacion sipas të cilit kryhet funksion i duhur. Akoma më i domosdoshëm është koncepti modular për modulet epigjenetike. Analizojmë si më sipër faktorin e transkriptimit. Shfaqja e tij dhe për pasojë trashëgimia e tij nga një brez në tjetrin është më e pasigurt se në modulet gjenetike.

Futja e konceptit të shaperonit proteinik apo kimik në shpjegimin e përbërjes së proteinave e vë në diskutim konceptin e trashëgueshëm dhe jo i trashëgueshëm sepse përmbushja e kushteve në shfaqjen e sëmundjeve prion bëhen më komplekse dhe më shumë të paparashikueshme.

Analizojmë rastin e sëmundjeve prion sporadike. Në modelin tonë bimodular këto sëmundje karakterizohen nga prania e një shaperoni proteinik mutant.

Gjithashtu në individët me këtë etiologji të sëmundjes prionike nuk mungojnë edhe prania e polimorfizmave të gjenit PRNP, të cilët sipas disa autorëve janë predispozita për shfaqjen e sëmundjes. Është e qartë se për shaperonin proteinik përgjigjet një gjen i cili sic do gjen tjetër pritet të transmetohet nga një brez në tjetrin.

Fakti i të qenit sporadik e kundërshton praninë e një trashëgimie të thjeshtë mendeliane monogjenike. Në shpjegimin e kësaj dukurie ka disa alternativa, diskutimi i të cilave e bën më shumë spekulativ studimin tonë.

Megjithatë duhet të pranojmë se prania e shaperonit mutant i është dhënë një rëndësi e madhe në krahasim me sëmundjet prion me etiologji gjenetike dhe të fituara. Kështu një shpjegim i mundshëm për shfaqjen e sëmundjeve prionike sporadike është prania e mutacioneve somatike. Me ndodhjen e mutacioneve somatike shpjegimi i shfaqjes së këtyre sëmundjeve bëhet më i paparashikueshëm.

Për mendimin tonë shpjegimi i sëmundjeve prionike të fituar është një pikë e fortë si në mbështetje të modelit apo dhe kundër modelit tonë bimodular. Modeli bimodular për sëmundjet prionike të fituara është në favor të ekzistencës së shaperoneve proteinike apo të hipotezës së proteinës X.

Në studimet e deritanishme, për aq sa jemi në djeni, nuk është dhënë ndonjë shpjegim sesi marrja e ushqimit të kontaminuar ose kontakti fizik me lëndë ose mjete të kontaminuara, bën të mundur shfaqjen e sëmundjes prionike. Sic është thënë dhe në kreun 3 thelbi i kontaminimit është kalimi i proteinës së keqpalosur PrP^{Sc} në trurin e të sëmurit.

Kjo proteinë e keqpalosur PrP^{Sc} në kushtet e pranisë së mutacioneve në gjenin PRNP ku prodhohet kjo proteinë, shndërohet në rolin e një shaperoni proteinik.

Në rolin e shaperonit ajo përshpejton jo reaksionin e konversionit por të replikimit, modelet për të cilët janë diskutuar në kreun 1. Gjithcka që u tha më sipër ka të bëjë me destabilizimin konformacional të një proteine.

Këtu lind problemi për natyrën informative të keqpalosjes. Nëse pranohet se një keqpalosje bën ndryshimin nga një proteine e mirëpalosur, gjë e cila nuk ka pse të vihet në dyshim, atëherë ky informacion ndonëse jo aq "i fortë" sa ai i acideve nukleike arrijnë të realizojnë njohjen molekulare.

Kjo njohje molekulare është bazë e çdo reaksioni biokimik dhe ky fakt i njohur prej kohësh nuk ka pse të mënjanohet apo çështë më e keqja të injorohet. Në vijim të njohjes molekulare na vijnë në ndihmë studimet epigjenetike.

KREU 5

KONCEPTI I SHKAKËSISË NË SËMUNDJET PRIONIKE

5.1.NIVELET E ORGANIZIMIT TE QËNIET E GJALLA SI ZINXHIR SHKAKËSOR.

Nivelet e organizimit të qënieve të gjalla kanë vendin e tyre në tekstet e aftësimit parauniversitar Ky fakt tregon rëndësinë e konceptit si parim organizues i dijeve biologjike. Këto nivele janë:

1.Niveli i atomeve. Atomet janë njësitë ose komponentet e organizimit të objekteve të gjalla dhe jo të gjalla.

2.Niveli molekular.Atomet kombinohen njëri me tjetrin dhe formojnë molekula si H₂O,NaCl, glukoze,proteina,karbohidrate,acide nukleike,lipide.

3. Niveli qelizor. Qeliza është njësia e ndërtimit dhe e funksionit të qënieve të gjalla.

4.Niveli indor. Tek njeriu janë katër tipe bazë indesh: epithelial, konjektiv,muskulor dhe nervor.

5.Niveli i organeve. Dy ose më shumë inde formojnë organet të cilët janë specializuar për një funksion, zemra,gjethet, rrenjet etj.

6.Niveli i sistemeve të organeve. Dy ose më shumë organe koordinojnë punën mes tyre si sistemi tretës, i frymëmarrjes etj.

7.Niveli i organizmik.Qëniet e gjalla quhen organizma sepse kanë një nivel të lartë organizmi që quhen inividë.

8. Niveli i popullatave Jane individë te një lloji.

9.Niveli i komunitetit. Tërësia e popullatave që banojnë në një vend.

10.Niveli i ekosistemeve. Komuniteti në një mjedis te caktuar.

11.Niveli i biosferes. Të gjithë ekosistemet e botës.

Karakteristikë e këtyre niveleve është natyra e tyre hierarkike: një nivel më I lartë, p.sh. niveli indor përfshin nivelet e ulët që janë niveli qelizor,molekular dhe atomik.

Kjo karakteristikë ruhet në çdo klasifikim megjithëse llojet e klasifikimeve përputhen me emrat e shumtë të autorëve të tyre.P.sh.(Noble, 2011) njeh 8 nivele të organizimit të qënieve të gjalla:

1.Gjenet 2. Proteina dhe ARN 3. Proteinat dhe rrjetet me ARN 4. Organelet qelizore 5. Qelizat 6. Indet 7. Organet 8. Organizmi i gjallë .

Renditjen e këtyre niveleve D.Noble(2011) e quan një zinxhir shkakësor reduksionist Sipas tij gjeni dhe jo atomet apo molekulat përbëjnë nivelin më të ulët të organizimit. Ai e konsideron lidhjen gjen- protein një zinxhir shkakësor.

Në figuren 5.1, kompletohet renditja e niveleve të organizimit me format e ndryshme të shkakësisë të cilët rregullojnë komponentët e niveli më të ulët në sistemet biologjike.

Fig. 5.1 Lidhjet shkakësore midis niveleve të ndryshëm të organizimit. (D.Noble)

Organizmi i gjalle

Organet

Indet

Qeliza

Organelet

Proteinat dhe rrjetet me ARN

Proteinat dhe ARN

Gjenet

Figura 5.1 Lidhjet shkakësore midis niveleve të ndryshëm të organizimit. (D.Noble)

Në këtë figurë tregohen qelizat si objekte qelizore(nëpërmjet hormoneve dhe transmetuesve) kontrolli i shprehjes së gjeneve (nëpërmjet faktorëve të transkriptimit), kontrolli epigjenetik(nëpërmjet metilimit dhe histonev edhe vihet në dukje makineria proteinike që lexon gjenet dhe që në mënyrë të vazhdueshme riparon gabimet e kopjimit.

Sipas konceptit tonë modular njësia bazë e ndërimit dhe funksionit të organizmave të gjalla është moduli.

Duke pranuar këtë koncept kapë rreth dy pengesa konceptuale: së pari arrihet në përfundimin se qenia e gjallë nuk ekziston vetëm në formën e saj qelizore.

Si rrjedhojë edhe viruset konsiderohen organizma joqelizore dhe së dyti nivelet e organizimit të qenieve të gjalla nuk mund të konsiderohen atomet apo molekulat përderisa ato në gjë ndje të vecuar nuk kryejnë një funksion biologjik.

Në këtë mënyrë mendimi biologjik i shpëton grackës reduksioniste. Prej këtej mbetet të pranojmë se: **niveli i parë i organizimit të simeve të gjalla është niveli i moduleve.** Një modul mund të jetë një organizim triadik,elementët e të cilit janë molekula,organele qelizorë, qeliza, inde, organe, organizma,popullata dhe ekosisteme ose një kombinim i ndryshëm i elementeve të sapopërmendur.

Natyrisht llojet e moduleve mund të jënë gjenetike, epigjenetike, neuroendokrine dhe kulturorë .

Niveli i dytë i organizimit të qënieve të gjalla është rrjeti i moduleve.

Formimi i rrjetave modulare të integruara është karakteristikë për jetën e një individi ose organizmi të gjallë dhe për këtë arsye ky nivel organizimi mund të quhet niveli organizmik i botës së gjallë. Nga ana tjetër niveli organizmik përbëhet nga pesë nën nivele të cilët përkrijnë me pesë mbretëritë e botës së gjallë: a) organizmat njëqelizorë, organizmat shumëqelizorë pa sistem nervor, organizmat shumëqelizorë me sistem nervor dhe organizmat shumëqelizorë me sistem nervor me neurone pasqyrë.

Theksojmë se ndarja në këto pesë nivele apo mbretëri i përket ngjarjeve madhore evolutive në kohë dhe ka të bëjë me filogenezën e botës së gjallë.

Niveli i tretë i organizimit të botës së gjallë është niveli i llojit.

Kuptimi i këtij niveli evidentohet më mirë kur efektorët e një moduli të thjeshtë sic është p.sh. një produkt gjenik ose fjalë krahasohen me gjenotipet ose me pasardhësit si efektorë të llojit. Kështu gjenofondi i një lloji si një strukturë me kujtesë d.m.th. molekula e ADN-së e cila është karakteristikë për një lloj të caktuar, prodhon gjenotipet ose pasardhësit si efektorë.

Prej këtej arrihet në përfundimin se ashtu si mbijetesa e një organizmi të gjallë varet nga funksioni i efektorëve të moduleve që e përbëjnë këtë organizëm, po ashtu edhe lloji mund të mbijetojë në kohë kur formon gjenotipet ose pasardhësit e duhur. Në këtë rast do të konsiderohet pasardhës i duhur ose efektor i duhur ai gjenotip i cili arrin të mbijetojë.

Për këtë arsye sic është vënë në dukje disa herë lloji me anë të gjenotipeve të ndryshëm që ai prodhon, nuk bën gjë tjetër vecse teston terrenin ku ai mund të mbijetojë. Në këto prova dhe gabime gjenotipet si efektorë të llojit provojnë vlerën e informacionit që mbart një molekulë e caktuar ADN-je.

Niveli katërt dhe i fundit i organizimit të botës së gjalle është **niveli i rrjetave të bashkëveprimit të individëve në popullatë dhe i llojeve në ekosistemet dhe në gjithë biosferën.** Bashkëveprimi përcaktohet nga prania e efektorëve të ndryshëm biologjikë dhe abiologjikë. (Bajrami, 2014)

5.2 RRETH LIDHJEVE GJENOTIP- FENOTIP.

Ideja e kontrollit në shumë nivele është bërë e njohur që nga koha kur C.Bernard formuloi konceptin e qëndrueshmërisë së brendshme si kusht i jetës së lirë të organizmave të gjalla (Noble, 2011)

Megjithatë ka mendime se ky qëndrim ndryshoi kur lindi neo-darvinizmi (Dawkins 1976) i cili popullarizoi pikë pamjet dhe dukuritë të fokusuar në gjenet. Tashmë ishte ndërtuar një model sipas të cilit gjenotipi pasqyron çdo ndryshim të fenotipit.

Kjo ide ishte thellësisht deterministe gjenetike dhe jo rrallë zotëron edhe sot mendjen e disa studiuesve. Ka shumë studime që tregojnë se shumë ndryshime në ADN (shkaku) nuk sjellin ndonjë efekt fenotipik(pasoja).

Ndoshta nga të dhëna të kësaj natyre filloi që koncepti P d.m.th.transmetimi i tiparit trashëgues nga një brez në tjetrin, të analizohej më tepër sipas konceptit D, d.m.th të bëhej e njohur rruga se si një gjen përcakton një tipar.

Sipas mendimit tonë kuptimi më i drejtë dhe më të saktë i lidhjes gjenotip-fenotip tregohet në modelin modular.

Theksojmë se fillimisht koncepti modular u huazua nga idetë biosemiotike. Konkretisht J.Hoffmayer(2005) dha mendimin se lidhjet stimul-përgjigje, input-output, kërkesë-interpretim apo shkak-pasojë nuk janë lidhje dyshe.

Sipas tij lidhjet e kësaj natyre janë triadike. Ndërmjetësimi i një shkaku me pasojën e tij e bën një strukturë me kujtesë ose si e quajmë biosemiotikanët, një representamen i cili në proceset konjitive është analog me një model mental ose me një përfaqësim mendor. Vite më parë një strukturë e tillë ishte quajtur mem (Dawkins, 1976) dhe në gjuhësi, konkretisht njihej si trekëndëshi i njohur semantik dhe quhej ide, koncept ose imazh.

P.sh. çdo njëri nga ne ka imazhin e objektit “tavolinë” dhe sipas këtij informacioni të depozituar në tru është formuar fjala që tregon këtë objekt.

Me fjalë të tjera emërtimet gjuhësore si fjala ”tavolinë” janë pasoja të objektit tavolinë, gjë e cila është ndërmjetësuar nga idea, koncepti apo përfaqësimi mendor.

Nga ky këndvështrim çdo proces biologjik, përfshi këtu dhe proceset mendore, janë lidhje triadike. Vite më vonë këtë lidhje triadike psikologët evlutive e pasqyruan në mekanizmat e evoluar psikologjikë (Buss, 2008) (Fig.5.2)

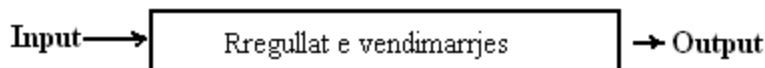


Fig.5.2 Mekanizmat e evoluar psikologjikë

Në këtë mënyrë gjeni konsiderohej një agjent inteligjent i cili ka ekstraktuar që nga e kaluara e largët një dije ose informacion nga mjedisi, e ka depozituar në një strukturë me kujtesë dhe sipas këtij informacioni formon një efektor i cili përmbush një funksion të caktuar.

Kjo gjë është përshkruar edhe më parë nga ana jonë dhe konsiderohet mbështetja bazë se dukuritë biologjike kanë një shpjegim modular i cili përfaqëson modelin e një shpjegimi apo interpretimi shkakësor.

5.3. MODULET JANË MODELE TË SHPJEGIMIT SHKAKËSOR.

Siç kemi përmendur më parë (fig.5.2) gjeni është një modul gjenetik ku ai vetë është informacioni i cili ndërmjetëson shkakun me pasojën.

Shkaqet mund të identifikohen si probleme adaptive që presin të zgjidhen. Pasoja, nga ana e saj, është formimi i një efektori. Në mënyrë metaforike mund të thuhet se shkakun dhe pasojën (efekti) janë përkatësisht “brava” dhe “çelësi”.

“Brava” dhe “çelësi” lidhen midis tyre nëpërmjet një informacioni. Ky informacion nga njëra anë ka të dhëna dhe njeh se si është përbërë brava dhe nga ana tjetër, në bazë të po këtij informacioni formohet çelësi.

Çfarë është funksioni në biologji? Funksioni në biologji është hapja e një brave d.m.th. përmbushja e një nevoje apo kërkese ose përgjigjia e një stimuli nëpërmjet formimit të një çelësi.

Çdo gjen dhe për pasojë çdo modul, qoftë ai gjenetik, epigjenetik, neuro-endokrin ose kulturor, kryen një funksion të caktuar. Shpjegimi i këtij funksioni bëhet i mundur nëpërmjet njohjes së informacionit rreth bravës, njohjes së formimit të çelsit nga informacioni dhe njohjes së hapjes së bravës nga çelësi.

Falë këtij koncepti modular u arrit që të kuptohet se si formohet një proteinë e keqpalosur.

Natyrisht proteina e keqpalosur nuk është një problem adaptiv d.m.th. nuk është “bravë”, siç janë gjenet e tjera, sepse formimi i saj nuk zgjidh asnjë problem por përkundrazi, shtron një problem që organizmi nuk e zgjidh.

Proteina e keqpalosur është pasojë e një informacioni të gabuar si nga ana e gjenit PRNP ashtu edhe nga gjeni XCHAP.

Në gjëndje normale do të formohej proteina normale qelizore PrP^C e cila për funksionet që do të kryente d.m.th. për cilësinë e saj për të hapur bravën ose bravat e duhura, do të përbënte çelsin përkatës.

Nga ky këndvështrim modulet përbëjnë modelin më të mirë shpjegues për të identifikuar shkakun dhe pasojën në të gjithë sëmundjet ose çregullimet strukturale dhe funksionale të organizmave të gjalla. Natyrisht identifikimi i pjesëve të modulit nuk është i lehtë.

Misteri që ka pushtuar mendjen e shumë shkencëtarëve në lidhje me vetëshumimin e PrP^{Sc} ka të bëjë me njohjen e modulit përkatës.

Cili është mekanizmi që PrP^{Sc} vetëshumohet dhe krijon një problem të atillë sa organizmi e paguan me jetën e tij?

Për më tepër problem i vetëshumimit të kësaj proteine në mungesë të acideve nukleike por me atë funksion që dinë ta bëjnë vetëm ata, ka lindur një problem që kërkon një paradigëm të re.

Pa mundësinë e deritanishme për të kapërcyer këtë kufizim konceptual e bën tepër interesant studimin e prioneve dhe të sëmundjeve që ata shkaktojnë. Vetëm se PrP^{Sc} ka aftësi të formojë

kopje të vetvetes e bën atë të veçantë aq sa dhe sëmundjen prionike, të cilat janë me natyrë gjenetike, iu kërkohet të kenë patjetër acidin e tyre nukleik me qëllim që t'i futin tek viruset. Por prionet janë ata që janë.

Pse u dashka që një protein të mos vetëshumohet dhe të jetë ndryshe nga të tjerat?

5.4 PYETJET “SI DHE PSE” DHE SHKAKU I LARGËT(ULTIMATE) DHE I AFËRT(PROXIMATE)).

Mbi 50 vjet më parë evolucionisti i njohur, një nga themeluesit e neo-darvinizmit, Ernest Mayr(1905-2004) ka diskutuar në një artikull seminarik shkaku dhe efektin në biologji (Mayr, 1961)

Në këtë punim të shkurtër diskutohen dy probleme:

Kur biologjisë i duhet të njohë shkaku e largët(ultimate) dhe të afërt (proximate) dhe kur asaj i duhet t' përgjigjet pyetjeve “Si” dhe “Pse”.

Sipas E.Mayr-it një dukuri biologjike duhet t'i përgjigjet pyetjes “Pse” dhe për këtë duhet kërkuar një shkak i fundëm i largët,”ultimate”. Pse zogjtë shtegëtarë migrojnë?

Për këtë pyetje ka një shpjegim nga këndvështimi i biologjisë evolutive:

Seleksioni natyror ka favorizuar zogjtë që migrojnë. Si rrjedhojë e eliminimit të shpendëve jo migrues gjendja e sotme është ajo që ka përcaktuar seleksioni natyror.

Prej këtij arrihet në përfundimin se shkencat biologjike që i përgjigjen pyetjes “Si” janë disiplinat e biologjisë evolutive.

Pyetja tjetër se si shtegëtojnë shpendët ka një përgjigje nga kënvështrimi i biologjisë funksionale. Shkurtimi i ditës ose ndryshimi i ciklit 24 orësh, shkakton një ndryshim hormonal i cili bëhet shkas për sjelljen migruese të shpendëve.

Pyetja “Pse”shpjegohet me një shkak të largët (ultimate), kurse pyetja Si” shpjegohet e një shkak të afërt(Proximate)

Ç'farë shpjegimi kanë këtë pyetje në rastin e prioneve?

Është e qartë se fenomeni i prioneve nuk ka përgjigje për pyetjen “Pse” sepse nuk bëhet fjalë për një problem adaptiv, por për një çrregullim i cili lind rrallë si pasojë e mutacioneve.

Në rastin e prioneve kërkon përgjigje pyetja “Si” d.m.th.mund të shpjegohet shkaqet e afërt. Konkretisht përgjigje e mundshme është prania e mutacioneve si për gjenin PRNP ashtu dhe për gjenin XCHAP.

Megjithatë nuk përjashtohen edhe shkaqet e tjera si p.sh. prania e shaperonëve kimikë jo normal të formuar si produkte anësore të një mutacioni etj

5.5 SËMUNDJET PRIONIKE JANE SËMUNDJE GJENETIKE

Nga ana biologjike sëmundjet prion janë sëmundje unikale (Collinge, 2001). Ato janë unikale sepse, nga njera anë, trashëgohen nëpërmjet mutacioneve të gjenit PRNP, prej të cilit formohet proteina prion qelizore (PrP^c) dhe nga ana tjetër, sillen si infeksione në kontakt me lëndë dhe mjete të kontaminuara me proteinën PrP^{Sc}.

Konversioni i proteinës qelizore alfa helikale (PrP^{C}) në izoformën e saj beta (PrP^{Sc}), e cila është shkaktare e sëmundjeve prionike, është ngjarje kyce e kësaj sëmundje [Stohr,2007].

Për këtë arsye, janë propozuar disa modele sic janë modelet mekanike (Cohen, 1996), (Eigen, 1996) si dhe modeli i polimerizimit të farëzuar (Harper dhe Lausburg 1997) i cili konsiderohet më i pranueshëm. Në prani të proteinës prion qelizor (PrP^{C}) formohen vazhdimisht kopje të proteinës PrP^{Sc} , dukuri kjo analoge me vetëdyfishimin e acideve nukleike. Ky fakt shtron problemin se vetëdyfishimi ndodh edhe në proteinat gjë që i kundërvihet mendimit tradicional i cili e konsideron këtë dukuri unikale vetëm për acidet nukleike.

Në studimin që po paraqitet, bëhen përpjekje për të treguar se formimi i kopjeve të PrP^{Sc} gjatë konversionit të PrP^{C} nuk ka asgjë të përbashkët me vetëdyfishimin apo replikimin e acideve nukleike. I ashtuquajtur "vetëdyfishimi prionik" është produkt i bashkëveprimit të gjenit PRNP me gjenin apo gjenet e shaperoneve

Në studimet tona (Bajrami, Z. 2014 dhe Bajrami, N. 2015) është propozuar modeli bimodular i gjenit PRNP. Sipas këtij modeli sëmundjet prion nuk do të manifestohen nëse gjeni PRNP nuk ka pësuar mutacione dhe nëse proteina PrP^{C} nuk siguron konformacionin tridimensional funksional post translacional.

Si rrjedhojë, formimi i proteinës prion qelizor që kryen një funksion normal (për të cilën ende sot nuk ka ndonjë mendim të saktë) kushtëzohet nga bashkëveprimi i gjenit PRNP dhe gjenit apo gjeneve që janë përgjegjës për formimin e shaperoneve pa të cilët nuk sigurohet dhe nuk ruhet konformacioni funksional i proteinës PrP^{C} .

Në favor të mendimit tonë është hipoteza e proteinës X (Telling et al., 1995) sipas së cilës kjo proteinë e cila është një shaperon molekular siguron dhe ruan konformacionin funksional të proteinës PrP^{C} . Fakti se sëmundjet prion lidhen me mutacionet në gjenin PRNP (Gambetti et al., 2003) dhe se sigurimi dhe ruajtja e konformacionit funksional të proteinës PrP^{C} i detyrohet proteinës X apo shaperonit (Telling et al., 1995) na bëjnë të kërkojmë praninë e mutacioneve të gjenit apo gjeneve që janë përgjegjës për shaperonë t.

Nëse proteina prion qelizore alfa helikale (PrP^{C}) sigurohet nga gjenet PRNP dhe X çap të pamutuar, atëherë mutacionet në dy apo në njerin prej këtyre gjeneve janë përgjegjës për formimin e formës jo funksionale të saj dhe konkretisht, të proteinës PrP^{Sc} .

Formimi i vazhdueshëm i proteinës PrP^{Sc} ose formimi i kopjeve të saj ndodh në tre raste :

- a) Kur gjeni PRNP ka pësuar mutacione. Në këtë rast proteina PrP^{C} e mutuar nuk njihet nga shaperoni normal dhe si rrjedhojë, ajo shndërrohet pa ndërprerje në izoformën e saj PrP^{Sc} .
- b) Kur gjeni i shaperoneve ka pësuar mutacion. Edhe në këto raste krijohet gjendja si me sipër dhe po ashtu formohen vazhdimisht kopje të PrP^{Sc} .
- c) Kur gjeni PRNP dhe gjeni i shaperoneve kanë pësuar mutacione.

Në të tre rastet, formimi i vazhdueshëm dhe pandërprerje i kopjeve të PrP^{Sc} ngjan me replikimin e viruseve apo me dyfishimin e acideve nukleike. Por kjo është vetëm shfaqja dhe jo thelbi i fenomenit.

Në një vështrim të shkurtër të disa faktorëve biologjikë dhe mjekësore, bie në sy se prionet shpesh përkufizohen si agjent infektues me mungesë të acideve nukleike (Bajrami, N. 2015). Prej këtij kuptohet se përse prionet kanë tërhequr vëmendjen e kaq shumë studiuesve. Para së gjithash, prionet me aftësinë e tyre për t'u vetëdyfishuar nuk kanë asnjë dallim nga acidet nukleike.

Si përfundim del se prionet, ashtu si acidet nukleike, e vetëdyfishojnë informacionin që bartin. Kjo do të thotë se prionet duke gëzuar vecoritë e acideve nukleike mund të luajnë rolin e mbartësve të informacionit biologjik dhe për rrjedhojë, ato mund të konsiderohen të njëjtë me acidet nukleike për nga rëndësia që kanë në lindjen dhe në evolucionin e jetës.

Po kështu, në aspektin e praktikës mjekësore, prionet konsiderohen unikale nga mënyra se si ato shkaktojnë një sëmundje infektuese duke qenë se i mungojnë acidet nukleike.

Të gjitha këto shfaqje të dukurive prionike e cojnë opinionin shkencor në përfundimin se krahas botës së gjallë të bazuar në acidet nukleike egziston dhe një botë tjetër e gjallë e bazuar në vecoritë e disa proteinave që janë të afta të riprodhohen. Por analogjia e shfaqjeve të dukurive prionike me ato nukleike nuk përfaqëson thelbin e këtyre dukurive.

Së pari, formimi i i kopjeve identike të proteinave PrP^{Sc} nuk është identike ashtu sic pritej nga analogjia e saj me acidet nukleike me proteinën prion qelizor prej së cilës është formuar. Sic dihet në acidet nukleike njeri varg i acideve nukleike është identik me tjetrin kurse në prionet njëra proteine është alfa helikale (PrP^C) kurse tjetra karakterizohet nga shtresat beta (PrP^{Sc}).

Së dyti, harrohet se proteina prion qelizore është formuar nga një gjen, konkretisht nga gjeni PRNP. Si rrjedhojë, krijimi fillestar ose origjina e proteinave prion PrP^C është vetëm acidi nukleik dhe vetëm ai. Nga të dy faktet e sipërpërmendura arrijmë të kuptojmë se si shkencetarët i konsiderojnë disa shfaqje të dukurive prionike si thelb i tyre.

Në të vërtetë, thelbi i dukurive prionike është bashkëveprimi i gjeneve d.m.th. një proces tepër i njohur dhe i zakonshëm në botën e organizmave të gjalla. Megjithatë ky proces i zakonshëm gjenetik i ka shpëtuar gjykimit normal për faktin e thjeshtë se ende ka gjurmë të dogmës Anfinsen sipas së cilës konformacionin proteinik e përcakton renditja e aminoacideve të kësaj apo asaj proteine (Anfinsen, 1973).

Dhe së fundi, është e vërtetë se në konversionin PrP^C në PrP^{Sc} përdoret një informacion i cili njihet prej kohësh si informacioni sterik dhe që është përgjegjës për njohjen molekulare në cdo reaksion kimik por natyra e tij është krejt e ndryshme prej informacionit të acideve nukleike. Në

këta të fundit, informacioni nuk është përgjegjës vetëm për njohjen por prej tij arrihet të prodhohet një produkt me natyrë tjetër kimike sic janë proteinat.

Por sot janë mbledhur shumë të dhëna në lidhje me funksionin e shaperoneve dhe tashmë është formuar një opinion i shëndoshë shkencor rreth egzistencës së disa tipeve të moduleve biologjike (Bajrami, Z. 2014) dhe të disa kodeve të ndryshëm organike(Barbieri, 2008).

Fakti se PrP^C pëson konversionin në PrP^{Sc}, e cila shkakton sëmundjet prionike, tregon se tek gjitarët në përgjithësi dhe tek njeriu në vecanti, shfaqet një model sjelljeje krejt i vecantë i patogjenezës. I ashtuquajtur i replikimit prionik në të vërtetë është një reaksion biokimik, thelbi i të cilit qëndron në dukurinë e njohjes molekulare.

Konkretisht, formimi i PrP^{Sc} nga PrP^C në mënyrë të vazhdueshme dhe pa ndërprerje është analog me lidhjen substrat-enzimë. Ashtu si në lidhjen substrat-enzimë ndodh transferimi i substratit, po ashtu një bashkëveprim me një protein X i PrP^C çoi në transformimin e saj në PrP^{Sc} dhe si rrjedhojë, në shfaqjen e sëmundjeve prionike.

5.6 PARSIMONIA DHE KUFIZIMET KONCEPTUALE RRETH PRIONEVE

Ne dy dhjetëvjeçarët e fundit është vënë në diskutim dogma Anfinsen(Anfinsen, 1973) . Sic dihet sipas kësaj dogme renditja e amonoacideve në protein përcakton edhe konformacionin tridimensional të saj. Arsyet se kjo dogmë është vënë në diskutim janë dy arritje të reja në biologjinë e zhvillimit dhe në atë molekulare: prioni dhe shaperoni molekular(Zahn, 1996).

Nga të gjithë shkencëtarët pranohet se prioni është një agjent infektues dhe konkretisht një proteinë e keqpalosur. Vetë fjala prion, e futur nga S.B. Prusiner (1982) (protein + infection) tregon se proteinat e keqpalosura janë infektuese.

Ky fakt ashtu sic kemi diskutuar më lart është një problem i ri për biologjinë. Si është e mundur që të ekzistojë një agjent infektues që nuk ka në përbërjen e vet acid nukleik.

Nga ana tjetër është mbledhur një material i gjërë shkencor i cili tregon rolin e shaperonëve në shfaqjen e sëmundjeve prionike. Shumë shkencëtarë mendojnë se shaperonët luajnë një rol të rëndësishëm në manifestimin e sëmundjeve prionike, madje ata rekomandojnë shaperonët në trajtimin e sëmundjeve neurologjike (Bagatell and Whitesell, 2004).

Sot nuk ka asnjë dyshim se sëmundjet prionike janë sëmundje gjenetike dhe infektive. Kjo do të thotë se njerëzit dhe gjitarët preken nga sëmundjet prionike kur ata trashëgojnë gjenin përkatës ose kur infektohen.

5.6.1.Sëmundjet prionike dhe parsimonia

Encefalopatië e transmetueshme spongiforme (TSE), të cilat njihen si sëmundje prionike shkaktojnë degjenerimin e pakurueshëm, progresiv dhe fatal të njerëzit dhe kafshët. Nga pikëpamja biokimike mekanizmi i përhapjes është i lidhur me ndryshimin konformacional të proteinës (PrP^C) në një proteinë prion patogjenike(PrP^{Sc}).

Prioni është konsideruar komponenti kryesor i TSE-ve dhe si shkaktari i disa sëmundjeve të njeriu (Table5.1).

Table 1. Sëmundjet prionike të njerëzit(modifikuar sipas V. Khaychuk, 2012)

Sëmundjet	Burimi i tyre
Kuru	Kanibalizëm
SporadikeCretzfeldt-Jacob (sCJD)	Mutacione spontane
Jatrogjenike Cretzfeldt-Jacob (iCJD)	E fituar
JatrogjenikeCretzfeldt-Jacob disease variant (vCJD)	E fituar nga kafshët
Sindroma Gertsman-Straussler-Scheinher (GSS)	Mutacion i PRNP
Insomnia fatale familiare(FFI)	Mutacion i PRNP

Sic tregohet në tabelën 5.1, sëmundjet prionike të njeriu ndodhin për shkak të mutacioneve të gjenit PRNP. Në të vërtetë është bërë e njohur se mutacionet e gjenit PRNP nuk janë të vetmit shakatarë të sëmundjeve prionike.

Fakti se prionopatië ndodhin vetëm kur një formë e proteinës prion qelizore(PrP^C)konvertohet në një formë patogjenike(PrP^{Sc}) na bën të mëndojmë se thelbi i këtyre sëmundjeve është i lidhur me mutacionet e gjenit PRNP dhe mutacionet e gjeneve të shaperonëve.

Rreth njëzet vite më parë është formuluar hipoteza e proteinës X , sipas të cilës lindja e sëmundjeve prionike varet nga bashkeveprimi i proteinës prion qelizore me proteinën (Telling, et al., 1995).

Por opinioni shkencor ende nuk është angazhuar në këtë pikë kyçe të koncepteve rreth prioneve. Sipas mendimit tonë kjo gjë ka ndodhur sepse shkenctarët jo gjithmonë praktikojnë parimin e parsimonisë.

Në përputhje me filozofin Karl Poper, shkenctarët duhet të preferojnë një teori më të thjeshtë në vend të një teorie më të komplikuar sepse një teori e thjeshtë ka një përmbajtje empirike dhe ajo mund të testohet me rrugën më të lehtë (Popper, 1992).

Në rastin tonë shumë shkencëtarë bëjnë analogjinë e replikimit të ADN-së me formimin e kopjeve të izoformës prionike patogjenike PrP^{Sc} në vend që të kërkojnë shembij të përafërt nga fusha e reaksionëve biokimike.

Sic dihet, lidhja enzime-substrat dhe formimi i vazhdueshëm i produkteve, është analog me bashkëveprimin e proteinës prion qelizore me proteinën X, e cila mendohet se është një shaperon.

Shembulli i prioneve na kujton funksionimin enzymave allosterike: një qëndër e enzimës alosterike lidhet me produktin fillestar dhe qëndra tjetër lidhet me produktin fillestar të reaksionit biokimik. E gjithë kjo na sjell në mend pohimin se çdo reaksion kimik është një proces njohës (Rebek, 2009).

Fakti se një substancë në kushte të caktuara formohet në mënyrë të vazhdueshme dhe pa ndërprerje, sic ndodh me PrP^{Sc} është analog me procesin e përhapjes së bakteve apo viruseve.

Procesi i përhapjes së mikroorganizmave është i ndryshëm. Mendimi se i ashtuquajtur i replikimit prionik është i ngjashëm me replikimin ose infeksionin e mikroorganizmave rrjedh nga paaftësia e disa shkenctarëve për të kapërcyer disa kufizime konceptuale.

5.6.2. Thelbi i prionopative dhe bashkëveprimi prion- shaperon

Në studime të mëparshme (Bajrami, N., 2014; Bajrami, N. Bajrami, Z., 2015) u ndërtua modeli bimodular i sëmundjeve prionike dhe u arrit në përfundimin se forma gjenetike, sporadike dhe e fituar e këtyre sëmundjeve përcaktohet nga prania e mutacioneve të gjenit PRNP dhe gjeneve të shaperonëve, të quajtur XCHAP.

Forma gjenetike e sëmundjeve prionike karakterizohet nga prania e mutacioneve në të dy gjenet, në gjenin PRNP dhe XCHAP, ndërsa format sporadike dhe të fituara karakterizohen nga prania e mutacione, përkatësisht në gjenet XCHAP dhe PRNP. (Bajrami, 2015).

Ne mendojmë se mendimi ynë është i bazuar në parimin e parsimonisë: shaperoni është një proteinë dhe një gjen (ose disa gjene) janë përgjegjës për formimin e tij ose të tyre.

Sipas hipotezës tonë mutacionet në gjenin XCHAP janë përgjegjës për formën sporadike të sëmundjës prionike, të cilat përbejnë 85 përqind të tyre. Në të mirë të kësaj hipoteze, është modeli bimodular i formës së fituar të sëmundjeve prionike.

I ashtu quajtur i infektimit ndodh në pak individë dhe kjo na bën të mendojmë se këta individë janë të prekur nga sëmundjet prionike vetëm kur ata janë në kontakt me materiale të kontaminuara me proteinën prion patogjenike.

Modeli ynë bazohet në mutacionet e proteinës shaperon si dhe në praninë e një informacioni tjetër, përveç atij të acideve nukleike. Mendimi ynë është se mosmarrja parasysh e informacionit sterik është një kufizim tjetër konceptual.

Ky kufizim konceptual shpjegon faktin se pse hipoteza e proteinës X, megjithëse e njohur për dy dekada, është konsideruar e pa rëndësishme dhe si e tillë është neglizhuar. Në të vertetë thelbi i sëmundjeve prionike, është bashkëveprimi i proteinave prion dhe shaperon dhe mbi të gjitha

mosnjohja e informacioneve të tjera biologjike përvec atij të bartur nga acidet nukleike te cilët ende nuk pranohen në mendimin e sotëm biologjik.

Në të mirë të tipeve të ndryshëm të informacionit biologjik janë disa hipoteza si ajo e katër sistemeve të trashëgimisë (Jablonka and Lamp, 2005), e kodeve organikë (Barbieri, M., 2008) ose e tipeve të moduleve biologjike (Bajrami, Z., 2014).

PËRFUNDIME

Nga studimi teorik me disa aspekte filozofike dhe historike të dukurisë “prion” u arritën disa përfundime:

1. Studimi ynë për biologjinë e prioneve është bazuar në konceptin modular. Modeli bimodular që ndërtuam na ndihmoi të shpjegojmë tre veçori kryesore të prioneve:

- a) natyrën gjenetike të sëmundjeve prion
- b) etiologjinë sporadike, gjenetike dhe të fituara të sëmundjeve prion dhe
- c) rolin e mutacioneve të shaperonë ve proteinikë në shfaqjen e sëmundjeve prion.

2. Në studimin tonë u trajtuan disa mendime dhe modele në lidhje me veçorinë e proteinës prion të keqpalosur PrP^{Sc} për t'u vetëshumuar dhe arritëm në përfundimin se thyerjes së një paradigme shkencore i kundërvihet pamundësia për të kapërcyer kufizimet konceptuale.

3. Modelet gjenetike dhe epigjenetike që u propozuan në këtë studim bënë të mundur të kuptohet roli i shaperonëve proteinikë dhe kimikë.

4. Nga studimi ynë u arrit të vihen në dukje se shpjegimi më i mirë për shkakësinë në biologji është moduli gjenetik dhe epigjenetik. Pranimi i mendimit se përveç sistemit të trashë gimisë gjenetike egziston edhe sistemi i trashë gimisë epigjenetike është bazë për të hedhur poshtë konceptet antishkencore të determinizimit gjenetik.

5. Sëmundjet prionike te njerëzit dhe kafshët shfaqen nga bashkëveprimi i gjenit PRNP dhe shaperoneve. Ky model bimodular bënë të mundur shpjegimin e natyrës gjenetike ,sporadike dhe të fituar:

- a) Në sëmundjet prionike me natyrë ose me etiologji gjenetike gjenotipi i individëve është A-B-. Në këtë rast si gjeni PRNP dhe gjeni i shaperonëve i quajtur XCHAP kanë pësuar mutacione.
- b) Në sëmundjet prionike me etiologji sporadike gjenotipi i individëve është aaB-. Në këtë rast ka pësuar një mutacion dominant autosomik gjeni XCHAP.
- c) Në sëmundjet prionike të fituara gjenotipi i individëve është A-bb. Në këtë rast ka pësuar një mutacion vetëm gjeni PRNP prania e të cilit në shfaqjen e sëmundjes nuk është i mjaftueshëm për shfaqjen e sëmundjes në mungesë të një kontaminimi të mundshëm nga shaperonët e mutuar.

6. Fakti se rreth gjysma e sëmundjeve të njeriut mendohet se shkaktohen nga keqpalosjet proteinike na bënë të propozojmë që në të ardhmen mësimdhënia në shkencat mjekësore të orientohet kryesisht drejt biologjisë qelizore dhe molekulare.

LITERATURA

Aguzzi, A. 2009 Cell Biology: Beyond the prion principle *Nature*,459, 924-925p.

Aguzzi , A. 2008. Untraveling prion strain in cell biology and organic chemistry. *PNAS*,105 (1) 11-2).

Anfinsen, C.B.1973 Principles that govern the folding of protein chains. *Science*, 181: 223-230.

Bagatell, R & L. Whitesell 2004 Hsp 90 function in cancer: a unique therapeutic opportunity. *Molecular Cancer Therapeutics*. Vol. 3, no 8, 1021-1030.

Bajrami, N. 2014 The bimodular model of gene. *4th International Conference of Ecosystems(ICE2014)*, 23-26 Maj,2014 Tirana, Albania , Abstract book ISBN: 978-9928-4068-9-7.

Bajrami , N. 2015 Prions: A new conceptual framework. *5th International Conference of Ecosystems(ICE2015)*, 6 Qershor, Tirana, Albania, *Full text* in Proceeding book, ISBN: 978-9928-4248-3-9.

Bajrami, N. ;Berxholi, K. 2015 Vetë dyfishimi prionik është produkt i gjenit PRNP dhe gjenit ose gjeneve të shaperonëve. Univesiteti Bujqesor i Tiranës,Fakulteti i Mjekesise Veterinare, Programi i Studimeve te Doktoratures ne Mjekesine Veterinare 27 Mars 2015 Referuar ne punimet e sesionit shkencor “D-Day”.

Bajrami, N; Bajrami, Z. 2015 The aetiology of genetic,acquired and sporadic prion deseases *Albanian Journal of Agricultural Sciences* , Vol. 14, Issue I, 15-18pp

Bajrami, N.; Bajrami, Z. 2015 Prion- chaperone interaction: Parsimony and conceptual limitations *Journal of Natural Science Research*, Vol.5 No.8 , 87-89pp

Bajrami, N. 2015 Sëmundjet prionike janë sëmundje gjenetike, Revista e Fakultetit te Shkencave Mjekesore Teknike2015

Bajrami, Z.2014 An Essay on Modular Biology. Lambert Academic Publishing. 1-99p.

Bajrami, Z.2013 The Modular Concept of Gene *Journal of Natural Science Research* vol.3 no.1 125-130p

Barbieri, M. 2008 The organic codes. An introduction to semantic biology. Cambridge Univeristy Press.

Barbieri M. 2008 Biosemiotics : A new understanding. *Naturwissenschaften* , **95** (7) : 577-599

- Bailey L. 2014 Chemical chaperones have helped proteins to their jobs for billion of years. *Michigan Neës*, University of Michigan feb.20.
- Barry,et al., 2001 Chaperon function of mutant versions of α A and α B prepared topin point chaperone binding ? *Eur.J.Biochem.*268,713-721)
- Bobula J.et al., 2006. Molecular Chaperone and Buffer Mutational Damage: A case study with a yeast 46/70 system. *Genet. Soc.of.America*
- Biro JC 1983. General Theory of cell regulation . *Med. Hypothesis* ,12, 203-2260
- Biro JC 2014 Revisiting Crick`s Dogma and the Impossibility of Reverse Translation. *Theoretical& Computational Science* Vol.1
- Bradbery J 2003 Chaperons: keeping a close eye on protein folding , *Lancet*, 361: 1194-95p),
- Bellotici V., Stopini M. 2009 Protein Misfolding diseases *The open biol. journal* (2) 228-234p.
- Brown, P. TSE in 21st century: neuroscience for the clinical neurologist. *Neurology*, 70,713-722p.
- Capellari S, Strammiello R, Saverioni D, Kretschmar H, Parchi P 2011 : Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypic variability and disease pathogenesis. *Acta Neuropathol* , 121:21-37p.
- Crick FH 1958 On protein synthesis. *Symp.Sod.Exp.Biol.*XII: 139-163
- Crick FH 1968 The origin of the genetic code.*J. Mol Biol* 38:367-379
- Collinge J. 2001 Prion disease of human and animals; their causes and molecular basis, *Ann.Rev. Neurosc.*,24 519-550p.
- Cornelius JR, Boes CJ, Ghearing G, Leavitt JA, Kumar N. 2009 Visual symptoms in the Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Neuroimaging* , 19:283-287
- Craig R. 1981. The theoretical possibility of reverse translation of proteins into genes *J. Theort.Biol.*,88,757-780.
- Cuille,C.; Chelle, P.L. 1939 Transmission experimentale de la tremble a la chevre.*Compt. Rendu hebdo. des Sciences de L`Academie des Sciences*, 206, 78-79
- Cohen, F.E. et al., 1994 Structural clues to prion replication. *Science*, 264: 530-531

- Dawkins, R. 1976 *The selfish gene* Oxford University Press
- Dennet D.C. 1996 , *Ebow room*, Cambridge MIT Press
- Duffy P, Eölf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Coëen D. 1974 Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* , 290:692-693
- Eigen , M. 1996 Prionics or the kinetics basis of prion disease. *Biophysical Chemistry*, 63 : A1-A18
- El-Hani,Eh. 2007. Between the cross the sword:The crisis of gene concept.*Genetics and Molecular Biology*.30,2,297-307p.
- Falk,R.1986 What is a GENE.*Stud.Hist.Philos.Sci*.17
- Fassone , E. et al 2011.FOXRED 1 mutation are novel cause of mitochondrial complet deficence. Poster. MRC Centre for Neuromuscular Disease
- Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M 1996 Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzee. *Nature* , 209:794-796.
- Gambetti, P. et al., 2003 Sporadic and familial CJD: Classification and characterization. *British Medical Bulletin* 66 : 213-239
- Gambetti , P. et al., 2011 . Molecular biology and pathology of prion strains in spoardic human prion disease. *Acta neuropathologica* .vol 121,no.179-90p.
- Grifith,J.S 1967 Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid. *Nature*,214(90) 764-766
- Harper,J.D. Lausburg, P.T.Jr. 1997 Models of amyloid needing in Alzheimer's disease and scrapie. *Annual Revieë Biochemistry* 68: 385-407.
- Harthl, F.U.1996 Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*, 381, 571-580p
- Hoffmeyer J. 2005Biosemiotics. An Examination into the Signs of Life and the Life of Signs
- Horovitz N.1956 The Gene *Scientific American* Oct.p.4
- Jablonka, E., Lamb, M. 2005 Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioural and symbolic variation in the History of Life. MIT Press.
- Khaychuk,V. 2012 Prion characterization cell based approaches. Dessertation, University if Kentucky
- Keller E.F. 2000 The centary of the gene, Harward University Press,Cambrige,199pp.

Journal of Nat.Sci.Research, Vol.3,Nr.1,125-130pp.

Koonin E. 2012 Does the central dogma still stand *Biology Direct*,7-27p

Lewontin RC. 1991 *Biology as Ideology: The doctrine of DNA* New York:Harper Collins

Liberski PP, Broën P., 2009 Kuru: its ramifications after fifty years. *Exp. Gerontol* , 44:63-69.

Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P., 1986 Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*, 315:997-1003.

Macario AJ, Conway de Macario E. 2007 Molecular chaperones: multiples functions, and potencial applications. *Front Biosci*. 12: 2588-2600 pp.

Manuelidis L, Chakrabarty T, Miyazawa K, Nduom NA, Emmerling K. 2009 The kuru infectious agent is a unique geographic isolate distinct from Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie agents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106:13529-13534.

Manuelidis L. 2010 Transmissible encephalopathy agents: virulence, geography and clockwork. *Virulence*

Mastrianni JA, Nixon R, Layzer R, Telling GC, Han D, DeArmond SJ, Prusiner SB: Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med* 1999, 340:1630-1638

Mayr, E. 1961 Cause and Effect in Biology, *Science*, Vol.134, No'3489,1501-1506p.)

Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. 2003 Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* , 2:167-176.

Noble, D 2011 A theory of biological relativity: no privileged level of causation. *Interface Focus*. Vol.2,Nr.1,55-64 p.

Parchi P, Strammiello R, Giese A, Kretzschmar H. 2011 Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol* , 121:91-112.

- Parchi, P et al., 1999 Subtype of sporadic prion disease mimicking fatal insomnia *Neurology*,52,1757-1763)
- Prusiner, S.B. 1998, Prion, *PNAS*,95, 13363-13388 p.
- Prusiner, S.B. 1982 Nouvel proteinaceous infectious particles cause scrapies. *Science*, 216 (4524), 136.
- Poper, K. 1957 The logic of scientific discovery. London, Hutchinson.
- Portia, P.1993 The Concept of the Gene: Short History and Present Status, *The Quarterly Review of Biology*, vol.68,pp.173-223p.
- Rebek J. Jr. 2009 Introduction to the molecular recognition and self-assembly. Special feature. *PNAS*, Vol 106, nr 26, 10423-10424p
- Romanin V. 2014 Semiosis as a Living Process. *Biosemitotics*, Vol.11 215-239p.
- Roderer, J.H. 2003. On the concept of information and its Role in Nature. *Entropy*, Vol.5. 3-33p.
- Saibil H. 2013 Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. *Nat.Rev.Mol.cell.Biol.* 14,630-644p.
- Telling G.C. Scott M., Mastrianni, J et al. 1995 Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgene implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell* 83, 79-90p
- Temin N.H.Mizutani 1970 RNA dependant DNA polymerase in virious of rous sarcoma virus. *Nature* (226) 1211-1213 pp
- Toupa P. Tusnady, G.E. Friedrich,P.Simon, I. 2002 The role of dimerization in prion replication. *Biophys.J.* 82, 1711-1718 p
- Welch W.J. 2004 Role of quality control pathways in human diseases involving protein misfolding *Semin.Cell. Dev. Biol*,15(1): 31-38.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SM, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG 1996 A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* , 347:921-925.
- Will RG 2003 Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Brit Med Bull* , 66:255-265
- Zahn R. et al. 1996. Chaperone activity and structure of monomeric polypeptide binding domains. *PNAS*, 93, 15024-15025.

Zahn,R. 1997 Prion propagation and molecular chaperone, e-collection. Library. ethz.ch-eth

Zahn,R. 2003 The octapeptide repeats in mammalian prion protein constitute a pH dependent folding and aggregate site. *J.Mol.Biol.* 334, 477-488p.

WHO/BCT/QSD/ 03.01. 2003 WHO Guidelines on TSE.

Përmbledhje

Ndërmarrja e këtij studimi teorik është e kushtëzuar nga fakti se dukuria "prion" shpreh disa tipare të reja e të veçanta të organizmave të gjalla: prionet janë grimca infektive si viruset, por pa acidet nukleike ndërsa proteinat vetë-replikohen ose shumohen po ashtu si acidi nukleik. Biologjia e veçantë e prioneve i bën ata objektete të studimeve të ndryshme, eksperimentale praktike si dhe teoriko filozofike. Megjithatë, në theksojmë se kjo dukuri nuk është e përfshirë sa duhet në kurrikulat shkencave biologjike dhe mjekësore dhe njohuritë rreth prioneve nuk njihen aq sa duhet në komunitetin shkencor shqiptar. Kjo është arsyeja kryesore që ne zgjodhem këtë temë si tezë disertacion.

Kështu, duke u angazhuar me një literaturë të gjërë shkencore për prionet, kemi ngritur idenë se sëmundjet prionite mund të shpjegohen dhe të interpretohen me modelin bimodular të gjenit. Kjo ide shërbeu si fillim i studimit tonë. Modeli bimodular i propozuar në këtë studim është testuar dhe provuar vlefshmërinë e tij në rastin e shpjegimit të etiologjisë të sëmundjeve sporadike, gjenetike dhe të fituara prionike. Sipas modelit bimodular vërtetohet se shprehja e sëmundjeve prionike është e kushtëzuar nga ndërveprimi i gjeneve PRNP me gjenin e chaperoneve. Nga kjo ide u konkludua se sëmundjet prionike janë gjenetike. E veçanta e këtyre sëmundjeve qëndron në praninë e mutacioneve në gjenet chaperonë. Në studimin tonë tregohet rëndësia e gjeneve shaperoneve dhe diskutohen disa kufizime konceptuale lidhur me konceptin e shfaqjes së sëmundjeve prionike të shkaktuara nga keqpalosjet proteinike.

Fjalëkyçe: Prion, keqpalosjet proteinike, shaperonet, modulet gjenetike, modeli bimodular i gjenit.

Abstract

The undertake of this theoretical study is conditioned from the fact that the "prion" phenomenon displays some new features of living organisms: prions are infectious particles like viruses, but without nucleic acids, and the proteins are self-propagated like nucleic acid. The special biology of prions makes them objects of different studies, practical experiments and philosophical as well. However, we emphasize that this phenomena is not properly developed in biological and medicinal curricula, and not well known in Albanian scientific community. This is the main reason of choosing this topic as dissertation theses. Thus, being engaged with scientific literature about prions raised the idea that prion diseases could be explained and interpreted with bimodular model of gene. This idea was the beginning of our study. The proposed bimodular model in this study has been tested and proved its validity in explaining of etiology of sporadic, genetic and acquired prion diseases. As a matter of fact according the bimodular model is proved that the exhibit of prion disease is conditioned from the interaction of PRNP gene with the chaperone genes. From this idea was concluded that prion diseases are genetic diseases. The particularity of these diseases is the occurring of mutations in chaperone genes. As regards the chaperone genes are discussed some conceptual limitations about diseases caused of miss folding of proteins.

Keywords: Prion, missfolding proteinic, chaperone, genetic module, bimodular model of gene.