

# DNR kodas ir kvėpavimo sistemos sveikata

Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, Mykolo Romerio universitetas

**Reikšminiai žodžiai:** mintis, genetika, epigenetika, kvėpavimo sistema.

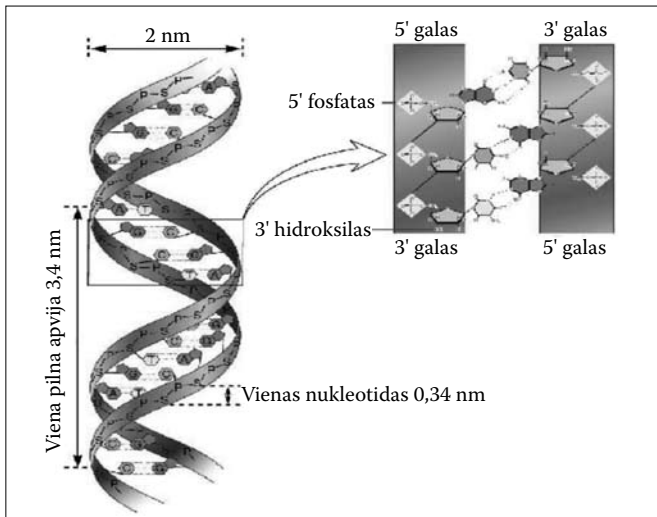
**Santrauka.** Epigenetinė DNR grandinės reguliacija gali būti esminė suprasti kvėpavimo organų sistemos fiziologijos ir patologijos molekulinį pagrindą. Epigenetiniai veiksniai keičia genų pasireiškimą nekeisdami DNR struktūros bei pasižymi plastiškumu reaguojant į išorinius ir vidinius veiksnius. Naujų mokslinių tyrimų duomenimis, šie veiksniai gali būti ne tik cheminės medžiagos ar maistas, bet ir dvasiniai: pozityvus mąstymas, optimizmas, adekvati reakcija į stresą. Šio straipsnio tikslas – pateikti konceptualią įvairių tyrimų apžvalgą. Nagrinėjant genetinių ir dvasinių veiksnių įtaką kvėpavimo sistemos sutrikimams atsirasti straipsnyje pateikiami pagrindiniai genų veikimo mechanizmai. Apžvalgos duomenys rodo, kad traumuojančios įvykiai ir neigiamos mintys (pyktis, dirglumas) gali paveikti DNR metilinimo procesą ir sutrikdyti genų raišką įvairiose ląstelėse, tuo pačiu paskatinti prasidėti ligą. Tikimasi, kad genetiniai bei epigenetiniai tyrimai ne tik padės geriau suprasti lėtinių kvėpavimo sistemos ligų etiopatogenezės esmę, bet ir parodys, kaip natūralios priemonės (teigiamos mintys) gali prisidėti prie ligų profilaktikos, o ligai prasidėjus – paskatinti sveikimą.

Materialus geno pagrindas yra deoksiribonukleino rūgšties (DNR) molekulė (angl. *deoxyribonucleic acid*, DNA) (1 pav.). Tai genetinės informacijos apie organizmą saugykla. DNR molekulė – polimeras, kurio monomerai yra nukleotidai. Nukleotidą sudaro azoto bazė (adeninas (A), guaninas (G), timinas (T), citozinas (C)), monosacharidas dezoksiribozė ir fosfatas. DNR spiralės karkasą sudaro deoksiribozė ir fosfatas, sujungti į vientisą grandinę fosfodiesterinėmis jungtimis [1]. Taip susijungę nukleotidai sudaro pirminę DNR struktūrą. Žmogaus ląstelės genuose yra apie 6,6 milijardo nukleotidų. Pirminė DNR grandinės struktūra (pvz., TCT-TAGCTATTATCC) nustatoma šiuolaikiniais sekoskaitos aparatais. Antrinę – dvispiralę – DNR molekulės struktūrą palaiko vandenilinės jungtys tarp viena priešais kitą esančių priešingų DNR grandinių azoto bazių (1 pav.). Dėl šių jungčių tarp bazių atsiranda komplementari sąveika: A visada yra prieš T, o G – prieš C. Tuo pačiu komplementarumo principu sintetinama ribonukleino rūgšties (RNR) (angl. *ribonucleic acid*, RNA) molekulė, kurios dėka informacija apie sintetintamus baltymus nunešama iš ląstelės branduolio į citoplazmą [2]. Tačiau esminis DNR ir RNR skirtumas – jų funkcijos. DNR molekulei tenka pagrindinė funkcija – genetinės informacijos saugojimas ir perdavimas dukterinėms ląstelėms ir organizmų palikuonims, o RNR molekulės atlieka įvairias funkcijas: jos perneša aminorūgštis, yra polipeptido sintezės matricos, ribosomų ir chromosomų komponentai. Trys nukleotidai (tripletas) koduoja vieną aminorūgštį. Toks tripletas vadinamas kodonu. Galimi 64 keturių nukleotidų deriniai po tris, o polipeptidus sudarančių aminorūgščių tėra 20, todėl genetinis kodas yra išplėstinis: vieną aminorūgštį dažniausiai koduoja daugiau nei vienas tripletas (pvz., alanas koduojamas tripletu GCA, GCG, GCT, GCC).

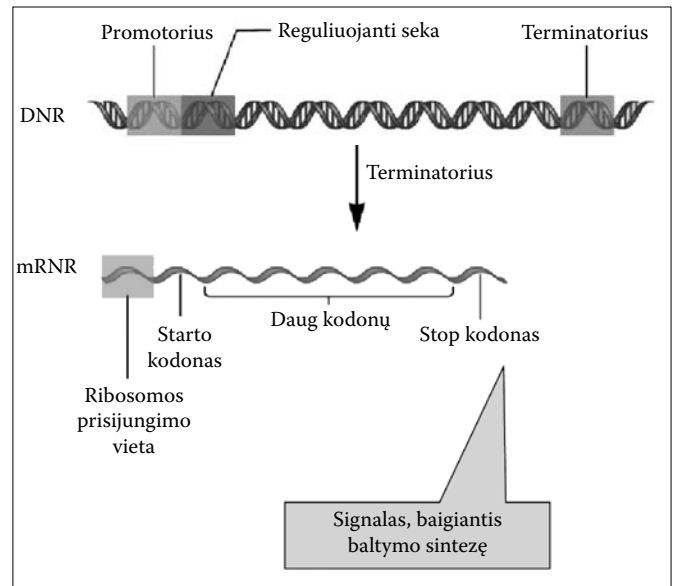
DNR spiralės ląstelės branduolyje turi susisukti daug kartų, nes zigotoje ar bet kurioje kūno ląstelėje esanti DNR spiralė išvyniota užimtų 1,5 metro [1]. DNR spiralizacija yra kelių lygių: pirmiausia DNR spiralė apsieja šarminius baltymus histonus, taip suformuojamos nukleosomos (2 pav.). Kai kurie baltymai ir kitos medžiagos gali jungtis prie DNR vijų griovelį. Tuo būdu jie gali sąveikauti su tam tikromis nukleotidų sekomis ir veikti genų funkcionavimą. Galutinė DNR spiralizacijos forma yra chromosoma. Iš viso ląstelėje yra 46 chromosomos: po 23 chromosomas, gautas iš tėvo ir motinos (3 pav.). Apvaisinimo momentu suformuojamas naujo žmogaus genomai, talpinantis informaciją apie embrioninę raidą, anatomines ir funkcines žmogaus savybes. Nuo to momento prasideda genų nulemta žmogaus raida, kuri, be abejo, sąveikauja ir yra veikiamą išorės aplinkos.

Žmogaus genome yra apie 20–25 tūkst. genų, kurie išsidėsto tam tikra linijine seka ir užima chromosomoje apibrėžtą vietą – lokusą [1]. Genomu vadinama viengubo genų rinkinio visuma, būdinga visai biologinei rūšiai. Geną sudaro įvairių tipų nukleotidų sekos. Unikalioms nukleotidų sekoms – tai koduojančioji ir nekoduojančioji DNR dalis. Koduojančiosios sekos vadinamos egzonais, o tarp jų įsiterpę nekoduojantieji elementai – intronai. Žmogaus genome koduojančioji DNR sudaro tik 1,5 proc. [3].

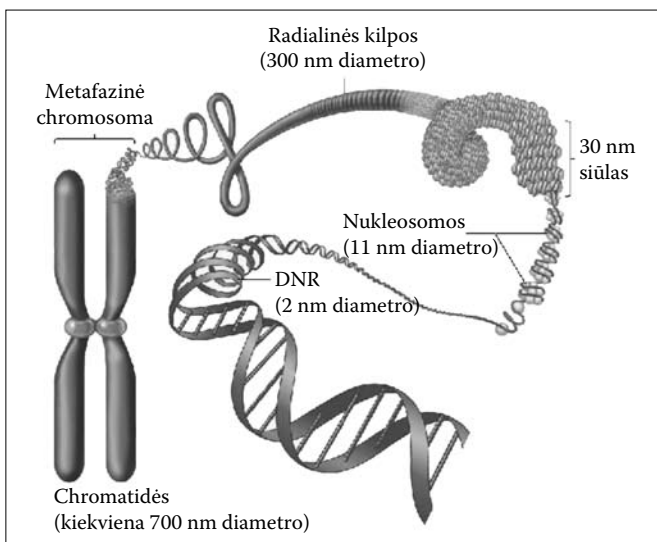
Organizmo raidą ir funkcionalumą užtikrina pagrindiniai genų veiklos procesai **transkripcija** ir **transliacija**. Transkripcija tiesiogiai reiškia „perrašymas“, t. y. kopijos darymo procesas. Genetikoje šis terminas apibūdina genetinės informacijos nurašymo procesą, per kurį pagal dvigrandės DNR molekulės vienos grandinės nukleotidų seką sintetinama viena ribonukleotidinė grandinė (iRNR molekulė) (4 pav.). Kai genas yra transkribuojamas, su-



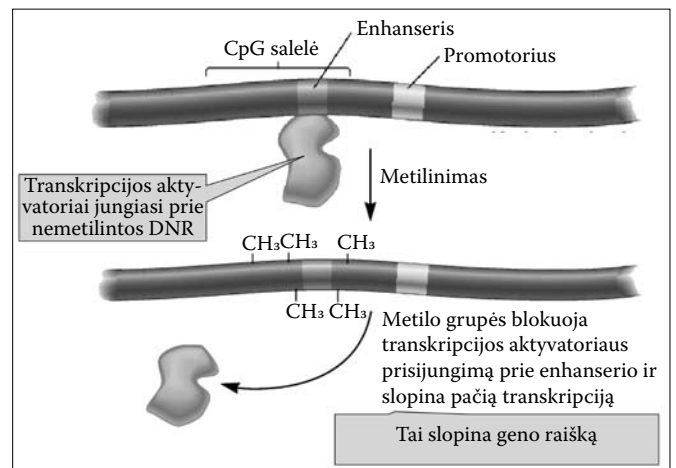
1 pav. DNR spiralės struktūra



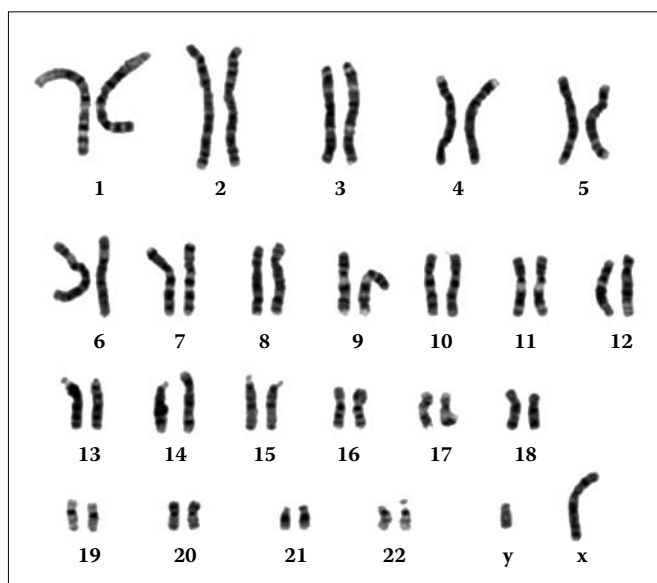
4 pav. Transkripcijos procesas



2 pav. Chromosomos struktūra



5 pav. Geno raiškos užslopinimas metilinant DNR



3 pav. Žmogaus chromosomų rinkinys

sidaro RNR transkriptas, vadinamas informacine iRNR (angl. *messenger RNA = mRNR*). Vykstant šiam procesui DNR struktūra nesikeičia. DNR po transkripcijos išsaugo tą pačią informaciją, kurią turėjo iki jos [4].

Transliacija – tai genetinės informacijos realizavimas ląstelės ribosomose sintetinat polipeptidus (baltymus).

### PAVELDIMUMO DĒSNIAI

Genetiniai tyrimai užima vieną iš svarbiausių kryptių šiuolaikiniuose žmogaus tyrimuose. Atlikus daugelį genetinių ir epidemiologinių tyrimų, paaiškėjo, kad beveik visos žmogaus ligos yra susijusios su genais, bet genetinių veiksnių įtaka sirgti įvairiomis ligomis gali būti labai skirtinga. Genams tenka lemiamas vaidmuo sirgti kai kuriomis paveldimomis ligomis, pavyzdžiui, hemofilija, cistine fibroze, Huntingtono liga, Diušeno miodistrofija. Ši ligų kategorija dar vadinama *mendelinėmis* ligomis, nes jų paveldimumas paklūsta Mendelio atrastiems dėsniams [1]. Mendelinės ligos gali būti *autosominės recesyvinės*, kai abu homologiniai genai (tą patį baltymą koduojantys genai: vienas paveldėtas iš tėvo, kitas – iš motinos) turi būti mutavę, kad prasidė-

tų liga. Jei vaikas serga recesyviniu būdu paveldima liga (cistine fibroze, alfa-1 antitripsino nepakankamumu ar kt.), vadinasi, abu jo tėvai yra pakitusio geno nešiotojai, nors patys sveiki. Kai vaikas gimsta tokioje šeimoje, tikimybė, kad paveldės ligą, yra 25 proc. Daugelis žmonių yra tam tikrų pakitusių genų nešiotojai (pvz., kas 20 žmogus yra cistinę fibrozę lemiančio geno nešiotojas). *Autosominiu dominantiniu* būdu paveldimai ligai prasidėti užtenka vieno mutavusio geno. Dar viena grupė ligų: „sukibusios“ su lytinėmis chromosomomis, t. y. ligos, kurių genai paprastai esti X chromosomoje, jomis serga beveik tik vyriškosios lyties asmenys. Šias ligas dažniausiai lemia tas pats genas, nesvarbu, individo amžius, lytis ir etninė arba geografinė kilmė, dėl to jos dar vadinamos *monogeninėmis*.

Kur kas didesnę ligų grupę lemia ne tik genai. Manoma, kad mutavę genai sąveikauja su žalingais aplinkos veiksniais, ir liga yra šios sąveikos rezultatas. Todėl didžioji dalis šių genų vadinami polinkio genais (angl. *predisposing genes*) [5]. Kad patologiniai pokyčiai organizme virsėtų klinikiniais simptomais, tokių polinkio genų turi būti daugiau kaip vienas. Taigi tokių ligų genetinis pamatas yra poligeninis. Šių ligų paveldimumo schemas yra kur kas sudėtingesnės negu mendelinių ligų, dėl to jos vadinamos sudėtingomis nemendelinėmis ligomis. Atskleisti jų molekulinį genetinį pagrindą – ne tik svarbus, bet ir sudėtingas genetikų uždavinys. Šiai grupei priklauso beveik visos dažniausios žmogaus ligos: aterosklerozė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, cukrinis diabetas, įvairių lokalizacijų vėžys, Alzheimerio liga, reumatoidinis artritas, išsėtinė sklerozė, žarnyno uždegimo ligos, nemaža dalis infekcinių ligų (pavyzdžiui, tuberkuliozė, maliarija) [6]. Sudėtingų nemendelinių ligų kategorijai priskiriama ir astma, kurios genetinių tyrimų apžvalga pateikiama išsamiau.

## EPIDEMIOLOGINIAI GENETINIAI ASTMOS TYRIMAI

Genetiniai astmos tyrimai prasidėjo nuo epidemiologinių duomenų analizės. Tiriant astma sergančių asmenų šeimas, paaiškėjo, kad jose antrinių astmos atvejų yra kur kas daugiau negu kontrolinių asmenų šeimose. Remiantis kai kurių autorių duomenimis, astma sergančių tėvų vaikams riziką susirgti astma yra 20 proc. Rizika susirgti astma yra dešimt kartų didesnė tiems vaikams, kurių abu tėvai serga astma, palyginti su vaikais, kurių nė vienas iš tėvų nesergera astma (atitinkamai 64 proc. ir 6 proc.). Taigi galima teigti, kad liga gali būti iš dalies genetinė, bet tiesiogiai dar neįrodyta genų svarba ligos atsiradimui ir raidai. Žalingi aplinkos veiksniai, panašiai veikdami tos pačios šeimos narius, gali sukelti panašius simptomus ir skatinti genetinę ligą. Norint nustatyti genetinių veiksnių įtaką ligai, dažnai remiamasi dvynių tyrimais. Dvyniai esti dviejų tipų: *monozigotiniai* ir *dizigotiniai*. Monozigotiniai dvyniai išsivysto, pasidalijus tai pačiai zigotai, todėl jų chromosomų DNR yra praktiškai identiška [2]. Dizigotiniai dvyniai išsivysto iš dviejų skirtingų zigotų. Jų genetinis panašumas siekia vidutiniškai 50 proc., t. y. kaip eilinių vienos šeimos vaikų. Genetiniai dvynių tyrimai yra svarbūs: jeigu genai turi lemiamą įtaką požymiui atsirasti, tai monozigotinių dvynių fenotipinio panašumo laipsnis, t. y. *konkordantiškumas*, turi būti didesnis už dizigotinių dvynių. Visiškai aišku: jeigu vienas monozigotinis dvynys paveldėjo ligos geną (arba genus), tai ir kitas monozigotinis dvynys iš tos pačios poros turi būti paveldėjęs tą patį geną (arba genus). Su dizigotiniais dvyniais yra visiškai kas kita,

nes, paveldėjęs vienam dvyniui ligos geną, tikimybė, kad kitas dizigotinis dvynys turės tą patį geną, sudaro tik 50 proc. Dėl to labai sumažėja rizika susirgti viena arba kita genetinė liga. Kita vertus, jeigu aplinkos, bet ne genetiniai veiksniai yra esminiai, tai *monozigotinių* dvynių konkordantiškumo laipsnis turi būti panašus į dizigotinių. Šiuo atveju genetinis tapatumas tarp monozigotinių dvynių arba genetiniai skirtumai tarp dizigotinių dvynių neturi lemiamos įtakos. Atlikus vieną didžiausių astmos dvynių tyrimą, apėmusį 7 tūkst. dvynių porų, buvo nustatyta, kad monozigotinių dvynių konkordantiškumas astmai yra 19 proc., o dizigotinių dvynių – 4,8 proc.

## EPIGENETIKA IR KVĖPAVIMO SVEIKATA

Epigenetika nagrinėja įvairių veiksnių įtaką genų raiškai (ekspresijai). Epigenetinės genomo reguliacijos pagrindas – DNR grandinės metilinimas [3]. Kai DNR metilinta, nebegali vykti DNR transkripcija ir nesigamina DNR koduojami baltymai (5 pav.). Tai reiškia, kad tuo atveju geno raiška nevyksta. Dalis genų yra aktyvūs, t. y. jų raiška vyksta, dalies – nevyksta. Katalizuojant fermentui metiltransferazei, metilinamos geno reguliacinės dalies promotoriaus arba greta jo esančios citozino ir guanino sankaupos (dar vadinamos CpG salelėmis). Epigenetiniai veiksniai atlieka daugelį svarbių funkcijų, iš kurių pati akivaizdžiausia yra audinių specifiškumas. Skirtingi to paties individo audiniai ir ląstelės (pavyzdžiui, alveolocitai, neuronai, hepatocitai, miocitai, žarnyno epitelinės ląstelės, adipocitai) turi tą patį chromosomų rinkinį ir tą pačią DNR seką (su retomis ir dažniausiai funkcinės reikšmės neturinčiomis somatinėmis DNR mutacijomis), bet jų ląsteliniai fenotipai ir ląstelinės funkcijos labai skiriasi [2]. Normaliomis sąlygomis pasireiškia ir atlieka savo funkciją tik nemetilitas genas. Ribonukleino rūgšties (RNR) polimerazė tiesiogiai ar jos tarpininkai atpažįsta genų promotoriaus nukleotidų seką ir sąlygoja transkripciją. Įvykus promotoriaus metilinimui, slopinama genų raiška. Tai ypač aktualu tam tikroms ligoms atsirasti. Pavyzdžiui, įvykus naviką slopinančių genų metilinimui, užslopinama jų raiška [4]. Genų promotorių metilinimas yra vienas pagrindinių šių genų veiklos slopinimo mechanizmų, nustatomas tiek plaučių vėžio, tiek kitos lokalizacijos navikų atvejais [7]. Naviką slopinančių genų bei genų, dalyvaujančių apoptozės, adhezijos ir DNR reparacijos procesuose, metilinimas yra ankstyvas plaučių vėžio kancerogenozės procesas. Epigenetinių pokyčių skrepliuose gali būti nustatoma trejais metais anksčiau negu kliniškai diagnozuojamas plaučių vėžys. Kai kurių genų metilinimas susijęs su atsaku į chemoterapiją, kai kuriais klinikiniais požymiais, agresyvesne ligos eiga ir blogesne plaučių vėžio prognoze [7].

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos docentas M. Žemaitis vienas pirmųjų Baltijos šalyse tyrė naviką slopinančių genų raišką serume bei plaučių audinyje ir nustatė, kad naviką slopinančių genų promotorių metilinimo serume dažnumas svyravo tarp 0 ir 78 proc., o plaučių navikiniame audinyje – tarp 9 ir 91 proc. [8]. Didesnis metilintų genų navike dažnumas rodo, kad užslopinus naviką slopinančio geno raišką, gali suaktyvėti navikinis procesas. Svarbu tai, kad šie genų pokyčiai nepaveldimi, o įgyjami per gyvenimą. Kai kurių autorių nuomone, netgi rūkymas gali būti epigenetinis veiksnys, paskatinantis naviką slopinančių genų nuslopinimą. Labai tikėtina, kad ir neigiamos mintys, pyktis, dirglumas veikdamas genų promotoriaus metilinimą gali sutrikdyti na-

viką slopinančių genų veiklą bei paskatinti ligą [9].

Genų raiškos reguliacija nusistovi dar iki gimimo, bet ir suaugusiame organizme genų raiška nuolat kinta [6]. Įvairūs aplinkos veiksniai gali paveikti vaisiaus genų raišką ankstyvuojų raidos periodu ir dar iki gimimo ją pakeisti. Tai įrodo klinikinė patirtis ir eksperimentai su gyvūnais. Pavyzdžiui, dietos, streso poveikis DNR metilinimui nėštumo metu gali būti sąlygotas DNR metilinimą/demetilinimą slopinančių ar aktyvinančių fermentų [10]. Epigenetiniai procesai pasižymi plastiškumu reaguodami į išorinius ir vidinius veiksnius. Nauji moksliniai tyrimai rodo, kad šie veiksniai gali būti ne tik cheminės medžiagos ar maistas, bet ir dvasiniai: pozityvus emocinis nusiteikimas, optimizmas, adekvati reakcija į stresą [4, 12]. Epigenetiniai genų regulatoriai gali būti net mintys. Sveika mityba, teigiamos mintys, emocijos per antrinius mediatorius palankiai veikia medžiagų apykaitą, kartu generuoja transkripcijos veiksnius, kurie per vidines ląstelių signalines sistemas veidami genų raišką, turi įtakos sveikatai, ypač psichikos ir kvėpavimo organų. Traumuojantys įvykiai ir neigiamos mintys gali paveikti DNR metilinimo procesą ir sutrikdyti genų raišką smegenų ląstelėse, o kartu sukelti sveikatos sutrikimus žalingam veiksmui paveikus tiek iki gimimo, tiek po gimimo. Tiriant bandžiusiuosius žudyti, turėjusius ankstyvą nepalankią socialinę patirtį, ir tokios neturėjusius, buvo nustatyta specifinių statistiškai reikšmingų NR3C1 geno egzono metilinimo ir raiškos skirtumų [4].

Genai kontroliuojami genomino raiškos reguliavimo – imprintingo, o paties imprintingo mechanizmo sutrikimas gali būti tiesiogiai susijęs su astmos etiopatogeneze. Daugeliu epidemiologinių tyrimų įrodyta, kad astma sergančių vaikų motinos astma serga kur kas dažniau negu tėvai. Tas pats dėsniumas galioja ir padidėjusiems IgE kiekiams. Taigi galima manyti, kad iš motinos paveldimi genai lengviau sukelia ligą negu tėvo genai, arba, kalbant genetikos terminais, motininiai astmos genai yra labiau penetrantiški (skverbūs) negu tėviniai. Epidemiologinių tyrimų rezultatus patvirtino pastarųjų metų molekuliniai genetiniai tyrimai. Astmos genų sukibimo analize nustatyta, kad 4, 11 ir 16 chromosomų sukibimas daugiausia kyla iš motininių, o ne iš tėvinių alelių [1]. Šie rezultatai svarbūs tuo požiūriu, kad, be tradicinio pozicinio klonavimo, ieškant astmos genų gali būti pasitelkiamos ir epigenetinės taktikos. Netgi tabako rūkymas nėštumo metu gali būti epigenetinis veiksnys, nulemiantis bronchų medžio ląstelių pokyčius, sudarančius sąlygas astmai vaikystėje prasidėti [2, 12].

Organų sistemų senėjimas taip pat priklauso nuo genų bei negenetinių veiksnių sąveikos. Kiekvienos chromosomos gale yra telomerai, kurie apsaugo chromosomą nuo suirimo ir yra tiesiogiai susiję su senėjimu [6]. Organizmui senstant, telomerai trumpėja, taigi, paveldėjus ilgesnį telomerus koduojantį geną, DNR nuo suirimo geriau saugoma ilgesnį laiką ir ląstelė būna ilgaamžiškesnė. Telomerų trumpėjimo procesą gali pagreitinti ar sulėtinti išoriniai veiksniai (nuolatinis stresas, pyktis pagreitina, o fizinis aktyvumas, gera nuotaika, geranoriškumas, meilė lėtina telomerų trumpėjimą) [10].

Gauti duomenys rodo, kai svarbu būti atsakingam už minčių turinį, nes mūsų gyvenimo patyrimas – mąstymo būdas, emocijos ir elgesys – veikia netgi genus, o šie procesai yra potencialiai grįžtami [9, 10]. Tai patvirtina ir naujai atrastos kvantinės DNR savybės. Nobelio premijos prizinininkas profesorius Luc Montagnier ir Rusijos mokslų akademijos mokslininkas Piotr Gorjaev iškėlė naują DNR

kodo egzistavimo hipotezę, kuri apima ne tik materialinį, bet ir energoinformacinį lygmenį. Prof. Luc Montagnier, atlikęs eksperimentus su bakterijomis ir virusais, įrodė, kad jų DNR elektromagnetinės kilmės [11]. Aiškiau tariant, galima aptikti ir išmatuoti DNR skleidžiamas elektromagnetines bangas, kurios geba sąveikauti su kitais elektromagnetinės kilmės veiksniais (radijo bangomis, mobiliųjų telefonų skleidžiamomis bangomis ar net mintimis) [9]. Ši teorija teigia, kad visi gyvi organizmai susideda iš dviejų medžiagų: materialiosios ir energoinformacinės [11]. Tokie atradimai pagrindžia Pasaulinės sveikatos organizacijos nuostatą, kad žmogaus sveikata net 50 proc. priklauso nuo gyvenamosios, o ateityje padės geriau suprasti žmogaus epigenetinių procesų reguliaciją bei išsiaiškinti iki šiol nepažintus daugelio ligų atsiradimo mechanizmus.

## DNA CODE AND HEALTH OF RESPIRATORY SYSTEM

DANIELIUS SERAPINAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** mind, genetics, epigenetics, respiratory disorders.

**Summary.** Epigenetic modifications of DNA might be crucial for understanding the molecular basis of respiratory system disorders. One reason for this is that epigenetic factors are sometimes plastic enough to react the external and internal environments. New scientific studies suggest, that these environmental factors can be not only food or chemicals, but also spiritual: positive emotional state, optimism, reaction to stress. The aim of this manuscript is to provide a conceptual background for studies by reviewing key findings from different forms of investigation. In order to provide an understanding the role of genetic and environmental (spiritual) factors in the causation of respiratory disorders here is a simplified account of some of the key features of how genes 'work'. In summary, this review demonstrates that an epigenetic state of a genes responsible for mental health can be established through life experience and thinking manner and is potentially reversible. It is expected, that combined genetic and epigenetic approach will help in complete understanding of etiopathogenetic mechanisms of chronic respiratory disorders and will assist in creating new natural (eg. psychohygiene) methods for disease prevention or early effective treatment.

## LITERATŪRA

1. Bruce M. Carlson. Human Embryology and Developmental Biology. 4th Edition, Elsevier Health Sciences, 2008.
2. Sadler T.W. Langmans's Medical embryology, 11th edition. Wolters Kluwer Health|Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
3. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *Journal of Neuroscience* 2005; 25: 11045-11054.
4. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience* 2009; 12(12): 1559-1566.
5. Harley CB, Liu W, Blasco M, et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Research*. 2011; 14(1): 45-56.
6. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biological Psychiatry*. 2006; 60: 432-435.
7. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 2042-54.
8. Žemaitis M, Rieger N, Fischer JR. Naviką slopinančių metilintų genų dažnis plaučių vėžio sergančiųjų kraujų serume bei jų ryšys su klinikinėmis plaučių vėžio charakteristikomis. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(2) 123-131.
9. Miller I, Miller RA., Webb B. Quantum Bioholography. *DNA Decipher Journal*. 2011; 1(2): 218-244.
10. Epel E, Daubenmier J, Moskowitz JT, et al. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1172: 34-53.
11. Montagnier L, Aïssa J, Ferris S, et al. Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences. *Interdisciplinary Sciences*. 2009; 1(2): 81-90.
12. Hajkova P. Epigenetic reprogramming-taking a lesson from the embryo. *Current Opinion Cell Biology*. 2010; 22: 342-350.