

*Е.Д. Шишко
Н.Ф. Гамалея
А.Г. Минченко*

*Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины*

*Институт биохимии
им. А.В. Палладина
НАН Украины, Киев, Украина*

Ключевые слова: биологические часы, гормонозависимые опухоли, клеточный цикл, супрессия опухолевого роста, циркадианные (суточные) ритмы, циркадианные гены.

СУТОЧНЫЙ РИТМ, ЦИРКАДИААННЫЕ ГЕНЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Резюме. Обобщены литературные данные относительно связи между нарушениями циркадианной (суточной) ритмики организма и возникновением злокачественных опухолей. Рассмотрены принципы молекулярной организации биологических часов, участия циркадианных генов в регуляции биологических процессов, в особенности клеточной пролиферации. Анализируется роль циркадианных генов *Per* в ответе клетки на повреждения ДНК и значение этих генов как потенциальных супрессоров опухолевого роста.

Многие биохимические, физиологические и поведенческие процессы в организме млекопитающих, в том числе человека, протекают циклично с длительностью периода около 24 ч, подчиняясь так называемым циркадианным (от латинского *circa* — около и *dies* — сутки), или суточным, ритмам [1, 2]. Такая цикличность объясняется выработанной в процессе эволюции способностью организма адаптироваться к периодически изменяющимся условиям внешней среды (циклом «свет — темнота») и координировать свои физиологические процессы соответственно с этими условиями.

Нарушения суточного ритма и риск возникновения онкологических заболеваний. В течение двух последних десятилетий наблюдается значительное повышение интереса к хронобиологическим исследованиям. Одна из причин этого заключается в накоплении данных, неоспоримо свидетельствующих о связи нарушений циркадианной ритмики организма с возникновением различных патологических состояний, в том числе онкологических заболеваний. Показательным в связи с этим является тот факт, что в 2007 г. Международное противораковое агентство классифицировало работу в ночные смены, а также частые трансмеридианные перелеты как факторы риска в отношении возникновения гормонозависимых опухолей — рака молочной и предстательной железы [3, 4]. Это заключение было основано на обследовании обширного контингента лиц, подвергавшихся воздействию света в ночные часы. В США в эти исследования, проводившиеся на протяжении 10 лет (1988–1998 гг.), были включены 78 562 женщины, работавшие посменно (медсестры, санитарки) и имевшие минимум три ночные смены в месяц (наряду с дневными и вечерними) [5]. В дополнение к этим наблюдениям та же группа авторов в последующие 12 лет провела обследование с привлечением 115 022 женщин и подтвердила вывод о том, что посменная ра-

бота на 36% повышает частоту возникновения рака молочной железы [6, 7], причем риск развития заболевания возрастает с увеличением количества лет работы в таком режиме. Кроме того, у работающих посменно женщин на 35% повышен риск возникновения рака толстого кишечника [8]. Посменный режим работы (исследования с 1988 по 2004 г., включавшие 121 701 женщину, из них 53 487 — работавших посменно) достоверно повышает также частоту возникновения рака эндометрия [9].

В Японии проведены эпидемиологические исследования относительно влияния посменной работы и, следовательно, воздействия света в ночные часы на возникновение рака предстательной железы. Частоту этого заболевания сравнивали у мужчин, работавших только в дневную смену, с чередованием ночных и дневных смен или только ночью [10]. Авторы показали статистически достоверное повышение частоты возникновения рака простаты у лиц, работающих в условиях чередования смен, по сравнению с работающими только днем (у мужчин, работающих только в ночную смену, повышение частоты этого заболевания было недостоверным). Установлено также повышение риска возникновения гормонозависимых опухолей (рака простаты и молочной железы) у пилотов и стюардесс международных авиалиний, совершающих трансмеридианные перелеты [11–13].

У людей, подвергающихся воздействию света в ночные часы, происходят нарушения циркадианного ритма с развитием так называемого внутреннего десинхроноза. Причиной этого, по современным данным, является расстройство ритмологической координации между главным ритмоводителем организма и остальными органами и тканями. Главный ритмоводитель находится в супрахиазматических ядрах гипоталамуса [14]. Он содержит генетически закрепленную информацию о характеристиках циркадианного ритма. Большинство периферических тканей и ор-

ганов имеют собственные биологические часы, которые, однако, контролируются и синхронизируются главным ритмоводителем (рис. 1).

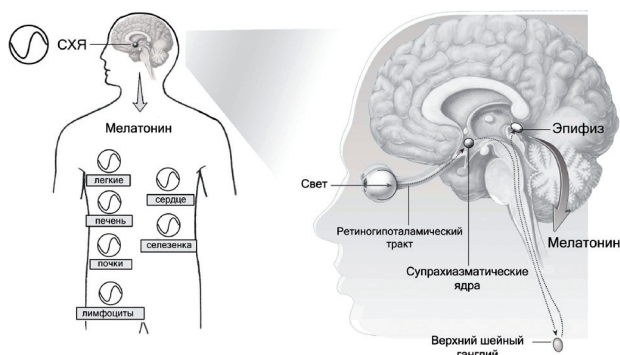


Рис. 1. Схема биологических часов человека и участие в них мелатонина (СХЯ — супрахиазматические ядра гипоталамуса)

Супрахиазматические ядра гипоталамуса адаптируют внутренний ритм организма к изменяющимся условиям внешней среды. Основным показателем времени для человека и млекопитающих является свет, а если говорить о дневных животных и человеке, то это чередование светлого и темного времени суток. Эта циркадианная информация воспринимается особыми клетками ганглиев сетчатки, которые содержат фотопигмент меланопсин, чувствительный к свету синей области спектра (450–485 нм) [15, 16]. От сетчатки циркадианная информация по ретиногипоталамическому тракту передается в супрахиазматические ядра гипоталамуса [17], а далее — в верхний шейный ганглий и от него — в эпифиз. В верхнем шейном ганглии нервный сигнал превращается в химический: нервные окончания ганглия выделяют в ткань эпифиза норадреналин, который инициирует в эпифизе синтез мелатонина (см. рис. 1). Посредством поступающего в кровь мелатонина главный ритмоводитель контролирует и синхронизирует ритмы всех периферических органов и тканей. Мелатонин синтезируется ночью, днем в плазме крови его практически нет, поэтому мелатонин называют химическим маркером ночи. Мелатонин контролирует суточный ритм синтеза гормонов, в частности гормонов репродукции. В результате пик содержания половых гормонов (эстрогенов и тестостерона) в крови наблюдается в светлое время суток, в первой половине дня. В темное время суток содержание этих гормонов минимально. Если человек находится в условиях внешнего освещения круглые сутки, ночного повышения содержания мелатонина в крови и его ингибирующего влияния на продукцию половых гормонов не происходит, повышается содержание последних в крови и нарушается функция их рецепторов. Отсюда — риск возникновения гормонозависимых опухолей.

В ряде исследований показано, что уровень мелатонина в крови снижается и под действием электромагнитного поля с частотой 60 Гц, характерного для бытовых осветительных приборов [18, 19]. Следовательно, для сохранения нормальной циркадианной

ритмики организма сон в ночные часы должен протекать при выключенных осветительных приборах.

Связь между нарушением циркадианной ритмики и риском возникновения гормонозависимых опухолей подтверждается и эпидемиологическими исследованиями на людях с поврежденным зрением [20–24]. Сниженный риск возникновения гормонозависимых опухолей у слепых людей показан как для женщин, так и для мужчин. В то же время у лиц с частично утраченным зрением частота опухолей молочной и предстательной железы не отличалась от таковой у людей с нормальным зрением.

Накапливаются данные о том, что нарушения циркадианного ритма и развитие внутреннего десинхронизации причастны также к возникновению острого миелоидного лейкоза [11], неходжкинской злокачественной лимфомы [25], а также патологий неопухолевого характера — депрессий [26], ожирения [27], раннего диабета [28]. Наконец, нужно упомянуть о статистических исследованиях, свидетельствующих о том, что онкологические пациенты с сохраненной в пределах нормы суточной ритмикой организма имеют большую продолжительность и лучшее качество жизни по сравнению с аналогичными больными, у которых суточная ритмика нарушена [29].

Молекулярная структура биологических часов.

На уровне молекулярной организации биологические часы представляют собой особую группу так называемых циркадианных генов и их белковых продуктов [14, 30, 31]. В течение суток содержание циркадианных белков в клетке закономерно меняется, отражая различные фазы суточного цикла. У млекопитающих ключевыми циркадианными генами являются *Clock*, *Bmal1*, *Period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) и *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*). Циркадианные гены организованы в транскрипционно-трансляционную петлю (рис. 2), в которой регуляция осуществляется по принципу обратной связи [32, 33]. Позитивное звено этой петли составляют два гена — *Clock* и *Bmal1*, которые кодируют транскрипционные факторы CLOCK и BMAL1. Эта пара циркадианных белков формирует транскрипционный гетеродимер CLOCK/BMAL1, присоединяющийся к E-боксам промоторов других циркадианных генов — *Per* и *Cry* [34]. E-боксы представляют собой определенную последовательность оснований (CACGTG). Присоединившись к E-боксам на промоторах генов *Per* и *Cry*, транскрипционный димер CLOCK/BMAL1 активирует экспрессию этих генов. Белки PER и CRY составляют негативное звено транскрипционно-трансляционной циркадианной регуляции. Когда содержание этих белков в цитоплазме достигает определенного уровня, они образуют комплекс, входят в ядро и, взаимодействуя с белками BMAL1 и CLOCK, ингибируют собственную экспрессию [35]. Одновременно киназы дельта и эпсилон фосфорилируют белки PER и CRY, что приводит к их деградации [36]. Когда снижающийся уровень белков PER и CRY в клетке достигает базового, транскрипционный димер CLOCK/BMAL1

снова активирует их экспрессию. Эти события повторяются в клетке ритмически с периодом около 24 ч.

Помимо основной транскрипционно-трансляционной петли, в регуляции циркадианного ритма участвуют дополнительные (см. рис. 2). Так, показано, что транскрипция белка BMAL1 регулируется ядерными рецепторами: активируется белком ROR- α , ингибируется белком REV-ERB α [37–40]. В свою очередь, экспрессия гена *Rev-Erba* активируется транскрипционным димером CLOCK/BMAL1 [37]. Эта дополнительная транскрипционно-трансляционная петля способствует поддержанию четкого проявления циркадианной ритмики у млекопитающих.

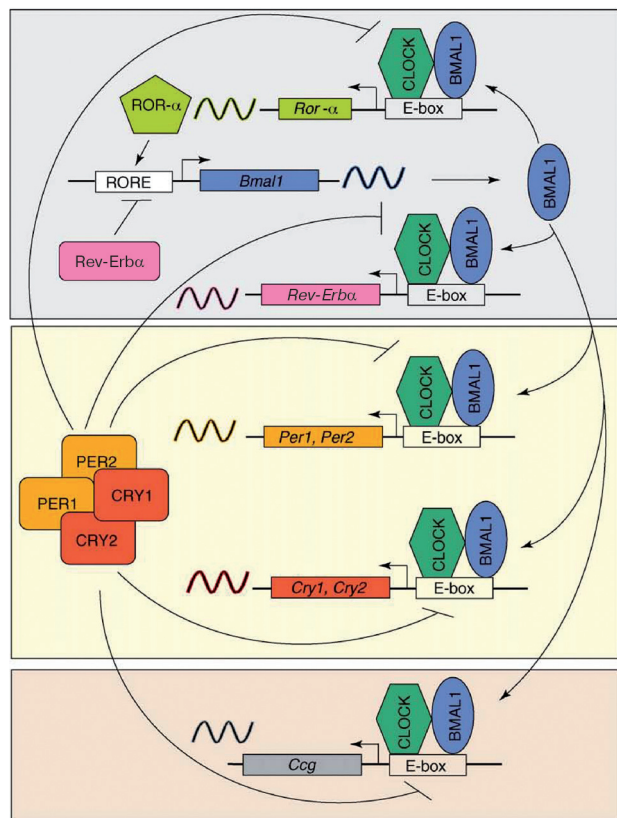


Рис. 2. Молекулярная структура биологических часов млекопитающих (по Kondratov RV, Antoch MP, 2007 [32])

Циркадианные гены и клеточный цикл. Как уже упоминалось, регуляция экспрессии циркадианных генов *Per* и *Cry* осуществляется через E-боксы на их промоторах. Помимо циркадианных генов, E-боксы на своих промоторах имеют и другие гены, которые находятся под контролем циркадианных. Регуляция экспрессии генов, находящихся под контролем циркадианных, представляет собой механизм, посредством которого молекулярные биологические часы контролируют физиологические процессы в организме и адаптируют их к изменяющимся условиям внешней среды. Гены, контролируемые циркадианными, кодируют множество белков, включая пептиды, ферменты метаболизма, ионные каналы, киназы, транскрипционные факторы [41]. Анализ циркадианной экспрессии матричных РНК показал, что свыше 10% генов в различных тканях организма проявляют 24-часовую ритмику [42].

Под контролем циркадианных находятся и те гены, которые играют существенную роль в регуляции клеточного цикла. Так, транскрипционный димер CLOCK/BMAL1 непосредственно контролирует экспрессию гена *Wee1*, который в свою очередь контролирует переход G₂/M в клеточном цикле [43]. Кроме того, этот димер регулирует экспрессию гена *c-myc*, под контролем которого находится переход G₀/G₁, а также гена *Cyclin D1*, контролирующего переход G₁/S [41]. Таким образом, циркадианный осциллятор способен контролировать различные стадии клеточного деления. Так, на уровне генетических механизмов становится понятной связь между нарушением циркадианного ритма и возникновением опухолей, опосредованным изменением процессов клеточной пролиферации.

В последнее время появились работы, которые свидетельствуют о том, что для генерации и поддержания четкой циркадианной ритмики промоторы циркадианных генов и генов, находящихся под их контролем, должны содержать два или более E-боксов с короткими (несколько оснований) промежутками между ними [44]. В свете этих данных представляется неслучайным то, что промотор гена *Wee1* содержит три E-боксов [45].

Циркадианные гены — супрессоры опухолевого роста. Результаты наблюдений *in vivo* подтверждают, что биологические часы могут играть роль в контроле роста тканей. Так, в быстрообновляющихся тканях процессы клеточной пролиферации и апоптоза подчинены суточному ритму [46]. Пролиферация клеток в опухолях протекает согласно автономному ритму, который по фазе отличается от ритма аналогичных неопухолевых клеток [47]. Циркадианные гены, по-видимому, оказываются вовлеченными в реакцию на генотоксический стресс, так как общим осложнением у пациентов, получающих лучевую и химиотерапию, является нарушение сна [48]. К настоящему времени накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что ключевые циркадианные гены, помимо их функции в биологических часах, могут играть определенную роль в поддержании гомеостаза в организме при ответе на стрессы различного типа, в частности на повреждение ДНК.

Тяжелые повреждения клетки под действием ионизирующей радиации включают двунитевые разрывы ДНК. Получив такое повреждение, клетка может или задержаться в S-фазе, отсрочив переход G₂/M, и репарировать повреждение ДНК, или (если полученное повреждение нерепарируемо) подвергнуться апоптозу [49]. В данном случае апоптоз необходим для предупреждения инициации опухолевого роста вследствие повреждения ДНК.

В экспериментах *in vitro* на клетках линии НСТ116 (рак толстого кишечника) было показано, что трансфекция гена *Per1* при последующем облучении клеток ионизирующей радиацией в дозе 10 Гр приводит к их апоптозу, запускаемому радиационным повреждением ДНК. В случае ингибирования

экспрессии гена *Per1* радиационное повреждение клеток не вызывает их апоптоза, и такие клетки продолжают делиться [50]. На других линиях малигнизированных клеток человека MDA-MB-231 (рак молочной железы), SW48 (рак толстого кишечника), NCI-H460 (рак легкого), Ishikawa (рак эндометрия) эти же авторы показали, что трансфекция гена *Per1* резко снижает колониобразующую и клоногенную способность клеток. Более того, на клиническом материале была прослежена экспрессия гена *Per1* в опухолях онкологических больных и установлено, что при раке легкого и молочной железы экспрессия гена *Per1* в опухолевой ткани значительно снижена (до 90%) по сравнению с соседними нормальными тканями. Кроме того, снижение экспрессии гена *Per1* (а также *Per2*) в опухолевой ткани по сравнению с соседними нормальными тканями было отмечено при раке толстого кишечника [51] и гепатоцеллюлярном раке [52]. Эти результаты говорят о том, что ген *Per1* является потенциальным супрессором опухолевого роста и его сниженная экспрессия может играть роль в канцерогенезе.

Установлено [41], что у мышей, мутантных или нокаутных по гену *Per2*, наблюдается повышенная склонность к возникновению опухолей, спонтанных или индуцированных радиацией, а также снижение уровня апоптоза в тимоцитах в ответ на радиационное воздействие. На 16-й месяц после облучения в дозе 4 Гр у 71% таких мышей развивались злокачественные лимфомы, причем первый случай лимфомы наблюдался на 5-й месяц после облучения. У облученных мышей выявляли лимфомы во многих органах, включая печень, легкие, селезенку, сердце, яичники, слюнные железы, мышцы, поджелудочную железу, желудок и кости. Среди мышей дикого типа аналогичные опухоли развились на 16-й месяц после облучения только у 5% животных. Авторы показали, что высокая частота возникновения злокачественных лимфом у мышей, мутантных по гену *Per2*, связана со сниженной способностью их лимфоцитов к апоптозу. После гамма-облучения тимоциты мышей дикого типа претерпевают быстрый p53-опосредованный апоптоз [53]. У мышей, мутантных по гену *Per2*, индукция p53 после облучения значительно ослаблена, и, как следствие, наблюдаются уменьшенный выход цитохрома c из митохондрий и сниженный уровень активации каспаз, участвующих в запуске апоптоза. В итоге лимфоциты, имеющие повреждения в структуре ДНК, могут пролиферировать, не задерживаясь в точках рестрикции клеточного цикла, что приводит к высокому выходу лимфом у этих мышей.

Обобщая представленные данные, можно сказать, что повышенная экспрессия гена *Per1* индуцирует апоптоз в клетках, имеющих повреждения ДНК, а сниженная экспрессия генов *Per1* и *Per2* приводит к неконтролируемой пролиферации таких клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что гены *Per* являются потенциальными супрессорами опухолевого роста и снижение их экспрессии может влиять на возникновение опухолей. Таким образом,

накопленные к настоящему времени сведения позволяют утверждать, что ключевые циркадианные гены не только организуют различные биологические процессы (включая клеточную пролиферацию) сообразно изменяющимся условиям внешней среды, но также играют важную роль в ответе клетки на повреждения генетического материала, участвуя в определении пути ее развития в сторону апоптоза или злокачественной трансформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993; **55** (1): 17–54.
2. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; **4**: 649–61.
3. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009; **46** (3): 245–7.
4. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol* 2009; **38** (4): 963–70.
5. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93** (20): 1563–8.
6. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, et al. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006; **17** (1): 108–11.
7. Medgal SP, Kroenke CH, Pukkala E, et al. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; **41** (13): 2023–32.
8. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95** (11): 825–8.
9. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007; **67** (21): 10618–22.
10. Kubo TO, Ozasa K, Mikami K, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006; **164** (6): 549–55.
11. Band PR, Le ND, Fang R, et al. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 1996; **143** (2): 137–43.
12. Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, et al. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 2001; **12** (2): 95–101.
13. Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, et al. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med* 2003; **74**: 699–706.
14. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; **418**: 935–41.
15. Hattar S, Liao HW, Takao M, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002; **295**: 1065–70.
16. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2003; **295**: 1070–3.
17. Provencio I, Rollag MD, Castrucci AM. Photoreceptive net in the mammalian retina. *Nature* 2002; **415**: 493.
18. Davis S, Kaune WT, Mirick D, et al. Residential magnetic fields, light-at-night, and nocturnal urinary 6-sulphatoxymelatonin in woman. *Am J Epidemiol* 2001; **154**: 591–600.
19. Davis S, Mirick D. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006; **17** (4): 539–45.
20. Hahn RA. Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer. *Epidemiology* 1991; **2**: 208–10.
21. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 1998; **9**: 490–4.

22. Pukkala E, Verkasalo PK, Ojamo M, *et al.* Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 1999; **10**: 13–20.
23. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, *et al.* Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cancer* 1999; **80**: 1459–60.
24. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. *Br J Cancer* 2001; **84**: 397–9.
25. Yong Zhu, Tongzhang Zheng. Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma. *Medical Hypotheses* 2008; **70**: 788–92.
26. Srinivasan V, Smits M, Spence W, *et al.* Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2006; **7**: 138–51.
27. Spiegel K, Tasali E, Penev P, *et al.* Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 846–50.
28. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, *et al.* Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; **99**: 2008–19.
29. Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, *et al.* Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Cancer Res* 2000; **6**: 3038–45.
30. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Rev* 2003; **42**: 204–20.
31. Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int* 2007; **24** (2): 195–213.
32. Kondratov RV, Antoch MP. Circadian proteins in the regulation of cell cycle and genotoxic stress responses. *TRENDS in Cell Biology* 2007; **17** (7): 311–6.
33. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999; **96**: 271–90.
34. Yoo SH, Ko CH, Lowrey PL, *et al.* A noncanonical E-box enhancer drives mouse Period 2 circadian oscillation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 2608–13.
35. Sato TK, Yamada RG, Ukai H, *et al.* Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nat Genet* 2006; **38**: 312–9.
36. Akashi M, Tsuchiya Y, Yoshino T, *et al.* Control of intracellular dynamics of mammalian period proteins by casein kinase I epsilon (CKIepsilon) and CKIdelta in cultured cells. *Mol Cell Biol* 2002; **22**: 1693–703.
37. Preitner R, Damiola F, Lopez-Molina L, *et al.* The orphan nuclear receptor REV-ERBalpha controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002; **110**: 251–60.
38. Akashi M, Takumi T. The orphan nuclear receptor RORalpha regulates circadian transcription of the mammalian core-clock Bmal1. *Nat Struct Mol Biol* 2005; **12**: 441–8.
39. Guillaumond F, Dardente H, Giguere V, *et al.* Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *J Biol Rhythms* 2005; **20**: 391–403.
40. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, *et al.* A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron* 2004; **43**: 527–37.
41. Fu L, Pelicano H, Liu J, *et al.* The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 2002; **111**: 41–50.
42. Duffield CE. DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *J Neuroendocrinol* 2003; **15**: 991–1002.
43. Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, *et al.* Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 2003; **302**: 255–9.
44. Nakahata Y, Yoshida M, Takano A, *et al.* A direct repeat of E-box-like elements is required for cell-autonomous circadian rhythm of clock genes. *BMC Mol Biol* 2008; **9**: 1.
45. Hirayama J, Cardone L, Doi M, *et al.* Common pathways in circadian and cell cycle clocks: light-dependent activation of Fos/AP-1 in zebrafish controls Cry-1a and WEE-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102** (29): 10194–9.
46. Bjarnason GA, Jordan R. Circadian variation of cell proliferation and cell cycle protein expression in man: clinical implications. *Prog Cell Cycle Res* 2000; **4**: 193–206.
47. Barbason H, Herens C, Robaye B, *et al.* Importance of cell kinetics rhythmicity for control of cell proliferation and carcinogenesis in rat liver. *In vivo* 1995; **9**: 539–48.
48. Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome: a rehabilitation approach. *Cancer* 2001; **92** (Suppl 4): 988–97.
49. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kacmaz K, *et al.* Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem* 2004; **73**: 39–85.
50. Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, *et al.* The circadian gene Per1 plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Mol Cell* 2006; **22**: 375–82.
51. Krugluger W, Brandstaetter A, Kallay E, *et al.* Regulation of genes of the circadian clock in human colon cancer: reduced period-1 and dihydropyrimidine dehydrogenase transcription correlates in high-grade tumors. *Cancer Res* 2007; **67** (16): 7917–22.
52. Lin YM, Chang JH, Yeh KT, *et al.* Disturbance of circadian gene expression in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2008; **47** (12): 925–33.
53. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, *et al.* p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993; **362**: 847–9.

DIURNAL RHYTHMS, CIRCADIAN GENES AND MALIGNANT TUMORS

E.D. Shishko, N.F. Gamaleia, A.G. Minchenko

Summary. *Data published on the association of tumorigenesis with circadian rhythmicity disruption are summarized. Principles of the biological clock molecular organization, the involvement of circadian genes in bioregulation processes, especially in the cell proliferation, are discussed. The circadian genes Per participation in cell responses to DNA alterations and the genes role as potential suppressors of tumor growth are analyzed.*

Key Words: biological clock, circadian rhythms, circadian genes, cell cycle, hormone-related tumors, tumor growth suppression.

Адрес для переписки:

Гамалея Н.Ф.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua