

Читать
онлайн
Read
online

Шаихова Д.Р., Амромина А.М., Берёза И.А.

Экспрессия генов *CDKN1A*, *MDM2* и *ATM* как биомаркер токсического действия тяжёлых металлов (обзор литературы)

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, Екатеринбург, Россия

Разработка новых подходов, которые позволят дифференцировать широкий спектр токсических эффектов, поможет значительно улучшить оценку риска. Для понимания механизмов ответа на молекулярном уровне важно изучение экспрессии генов, отвечающих за репарацию ДНК, так как данный процесс является одним из ранних ответов на токсическое действие.

Цель исследования — обобщение имеющихся данных об экспрессии генов репарации (*CDKN1A*, *MDM2* и *ATM*) в рамках токсического эффекта воздействия тяжёлых металлов.

Проведён систематический поиск для выявления исследований по заданной теме в электронных базах данных PubMed, Web of Science, eLIBRARY и Google Scholar. Для поиска использовались следующие ключевые слова: heavy metals, CDKN1A, MDM2, ATM, toxicity, DNA repair, gene expression. Поиск научных публикаций осуществлялся независимо тремя авторами, все найденные статьи проверялись и сравнивались для отсеивания дублирующихся статей. В данный обзор включено 50 литературных источников.

*Анализ токсигеномных исследований позволил выделить несколько генов для оценки токсичности тяжёлых металлов среди большого количества биомаркеров-кандидатов. Наиболее часто рассматриваемыми генами являются ген *p21/CDKN1A*, протоонкоген *MDM2* и ген *ATM*.*

Ограничения исследования. Ограничением данного обзора является рассмотрение изменения экспрессии лишь небольшого числа генов, отвечающих за репарацию ДНК.

Заключение. Таким образом, экспрессия вышеперечисленных генов биомаркеров даёт детальную картину реакции биологической системы на воздействие вредных факторов и может применяться в рамках оценки токсического действия.

Ключевые слова: экспрессия; биомаркер; тяжёлые металлы; репарация; токсичность

Для цитирования: Шаихова Д.Р., Амромина А.М., Берёза И.А. Экспрессия генов *CDKN1A*, *MDM2* и *ATM* как биомаркер токсического действия тяжёлых металлов (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2023; 102(11): 1224–1227. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-11-1224-1227> <https://elibrary.ru/pgrkfd>

Для корреспонденции: Шаихова Дарья Рамильевна, науч. сотр. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: darya.bo@mail.ru

Участие авторов. Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 09.10.2023 / Принята к печати: 15.11.2023 / Опубликовано: 08.12.2023

Daria R. Shaikhova, Anna M. Amromina, Ivan A. Bereza

Expression of the *CDKN1A*, *MDM2*, and *ATM* genes as a biomarker of the toxic effect of heavy metals (literature review)

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

The development of new approaches enabling differentiation of a wide range of toxic effects can significantly improve risk assessment. To understand the response mechanisms at the molecular level, it is important to study the expression of genes responsible for DNA repair, since this process is one of the early responses to toxic effects.

The purpose of the study was to summarize available data on the expression of repair *CDKN1A*, *MDM2*, and *ATM* genes associated with toxic effects of exposure to heavy metals.

A systematic search was carried out to identify studies on a given topic in the PubMed, Web of Science, eLIBRARY and Google Scholar electronic databases using the following keywords: heavy metals, CDKN1A, MDM2, ATM, toxicity, DNA repair, and gene expression. The initial search for scientific publications was carried out independently by three authors; then all sources found were checked and compared to filter out duplicate papers. This review covers 50 literature sources.

*The analysis of toxicogenome studies allowed us to identify several genes for assessing heavy metal toxicity among a large number of candidate biomarkers. The most commonly considered genes are the *p21/CDKN1A* gene, the *MDM2* proto-oncogene, and the *ATM* gene.*

Limitations. The review is limited to considering changes in the expression of only a small number of genes responsible for DNA repair.

Conclusion. The expression of the above biomarker genes provides a detailed picture of the response of a biological system to hazardous exposures and can be used as part of the assessment of toxic effects.

Keywords: expression; biomarker; heavy metals; repair; toxicity

For citation: Shaikhova D.R., Amromina A.M., Bereza I.A. Expression of the *CDKN1A*, *MDM2*, and *ATM* genes as a biomarker of the toxic effect of heavy metals (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(11): 1224–1227. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-11-1224-1227> <https://elibrary.ru/pgrkfd> (in Russian)

For correspondence: Daria R. Shaikhova, Research Scientist, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: darya.bo@mail.ru

Information about the authors:

Shaikhova D.R., <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406> Amromina A.M., <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288> Bereza I.A., <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>

Contributions. All co-authors made a significant contribution to the development of concept, research and preparation of the article, read and approved its final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: October 9, 2023 / Accepted: November 15, 2023 / Published: December 8, 2023

Широкий спектр неблагоприятных эффектов хронической экспозиции к химическим загрязнителям создаёт реальный риск ухудшения здоровья рабочих и населения в целом. На человеческий организм воздействуют различные вредные факторы, которые способствуют формированию ответных реакций, в конечном итоге приводя к развитию или прогрессированию заболеваний. Например, тяжёлые металлы способны вызывать нарушения регуляции белков, индукцию апоптоза, повреждение ДНК, внося свой вклад в патофизиологию заболеваний. В ответ на данные процессы изменяется экспрессия генов, отвечающих за репарацию ДНК. Для понимания механизмов ответа на молекулярном уровне одной из важных задач является изучение экспрессии генов репарации ДНК, так как данный процесс является одним из ранних ответов на токсическое действие.

Цель исследования – обобщение имеющихся данных об экспрессии генов репарации (*CDKN1A*, *MDM2* и *ATM*) в рамках токсического эффекта воздействия тяжёлых металлов.

Проведён систематический поиск для выявления исследований по заданной теме в электронных базах данных PubMed, Web of Science, eLIBRARY и Scholar.google. Для поиска использовались следующие ключевые слова: heavy metals, cdkn1a, mdm2, atm, toxicity, dna repair, gene expression. Поиск научных публикаций осуществлялся независимо тремя авторами, все найденные статьи проверялись и сравнивались для отсеивания дублирующихся статей. В данный обзор включено 50 литературных источников.

Анализ токсигеномных исследований позволил выделить несколько генов для оценки токсичности тяжёлых металлов среди большого количества биомаркеров-кандидатов. Наиболее часто рассматриваемыми генами являются ген *p21/CDKN1A*, протоонкоген *MDM2* и ген *ATM*.

CDKN1A (p21)

Ген *CDKN1A* (p21), расположенный на 6-й хромосоме (bp1.2), кодирует ингибитор циклинзависимой киназы [1, 2]. Данный белок представляет собой полипептид, содержащий 164 аминокислоты, с молекулярной массой около 18 кДа, функционирующий как регулятор клеточного цикла в G1 фазе. Известно, что он может принимать множественные индуцированные конформации в зависимости от встречающегося белка-мишени [3, 4].

Экспрессия гена *CDKN1A* строго контролируется белком-супрессором опухоли p53, посредством которого этот белок опосредует остановку фазы G1 клеточного цикла в ответ на различные стрессовые стимулы. Кроме своей основной и хорошо известной функции, p21 также участвует в регуляции транскрипции, апоптоза, репарации и репликации ДНК, а также миграции клеток [4, 5]. Потеря клеткой активности p21 ведёт к сверхдупликации центриолей, вызывая аберрантное число centrosом, пролонгированный митоз и появление митотических дефектов [6–9].

В качестве биомаркера клеточного ответа на различные токсические воздействия экспрессия и функции p21 изучаются многими исследователями с целью определения возможных механизмов действия токсических веществ на клетки человека. Всесторонний анализ литературы выявил несколько классов химических веществ, которые индуцируют экспрессию *CDKN1A* и влияют на другие процессы (например, репарацию ДНК), в которых участвует p21.

Например, исследователями широко изучается воздействие мышьяка (As) – данный металл вызывает старение клеток крови людей, подвергавшихся его воздействию, через путь p53–p21 [10]. Также было показано, что арсенит действует как митотический разрушитель и вызывает анеуплоидию в фибробластах человека [11, 12]. Однако в других исследованиях сообщается о снижении уровня p21 при низких концентрациях As как в фибробластах, так и в кератиноцитах человека [13, 14]. Таким образом, эти результаты показывают, что острое и хроническое сублетальное воздействия

мышьяка могут иметь разные эффекты и исходы на уровне организма.

Такие металлы, как хром, кадмий, цинк, титан и железо, присутствуют в воздухе рабочей зоны на промышленных предприятиях, и их воздействие может представлять опасность для здоровья человека и вызывать различные заболевания. В целом было показано, что воздействие данных металлов вызывает либо остановку клеточного цикла, либо инициацию программы апоптоза с последующей повышающей или понижающей регуляцией экспрессии *CDKN1A* в зависимости от типа клеток. В частности, было показано, что длительное воздействие низких доз Cr VI вызывает остановку роста клеток и приводит к их старению с гиперэкспрессией *CDKN1A* в нормальных клетках [15]. Однако в других типах клеток воздействие Cr вызывает деградацию p21 и апоптоз [16]. Воздействие кадмия на фибробласты человека может приводить к остановке клеточного цикла в фазе G1 и повышению уровня *CDKN1A* [17]. Похожие результаты были получены на эпителиальных клетках простаты человека [18]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования на других типах клеток, поскольку расхождения между этими данными могут быть связаны с косвенным механизмом токсичности, а также с наличием дополнительных защитных факторов, которые могут влиять на реакцию *CDKN1A* на кадмий [19].

В исследованиях, посвящённых воздействию HCl оксида цинка, было обнаружено, что данные HCl индуцируют процессы окислительного стресса и активируют токсический ответ посредством передачи сигналов p53 и p21 в макрофагах [20] и в клетках рака толстой кишки HCT116 [21]. Также в ответ на воздействие HCl оксида цинка в клеточной культуре макрофагов человека произошло повышение экспрессии гена *CDKN1A* через 6 и 24 ч после воздействия [22]. Аналогичные результаты были получены с HCl диоксида титана (TiO₂) в клетках рака лёгких человека [23]. В других исследованиях было обнаружено, что размер частиц и их агрегаты сильно влияли на эффекты HCl TiO₂, повышая экспрессию *CDKN1A* вследствие прямого повреждения ДНК в клетках гепатомы человека [24]. Тем не менее в лимфоцитах периферической крови не наблюдалось повышения p21 при воздействии HCl TiO₂, что вновь может указывать на то, что ответ является специфичным для конкретного типа клеток [25]. Сходный результат был получен с HCl оксида железа, хотя они и индуцировали остановку клеточного цикла G2/M и снижение жизнеспособности клеток [26]. В исследовании нефротоксичности HCl меди на крысах при пероральном введении также было обнаружено значительное увеличение экспрессии гена *CDKN1A*, которое указывает на то, что ДНК в эпителиальных клетках почечных канальцев может быть сильно повреждена из-за воздействия медных HCl. Также в данной работе отмечено усиление токсического эффекта с уменьшением размера используемых медных частиц [27]. Эти результаты показывают, что уровни белка p21 могут изменяться по-разному в зависимости от типа HCl, так как HCl индуцируют обширное повреждение ДНК, что в свою очередь может вызвать деградацию p21, а не увеличение его экспрессии с целью инициации апоптоза [9].

Таким образом, уровень экспрессии *CDKN1A* всё чаще используется для оценки потенциальной токсичности химических веществ, однако важно понимать, что регуляция уровней мРНК и белка, а также его локализация являются важными условиями, влияющими на клеточный ответ на токсические стимулы. Принимая во внимание, что на эти параметры могут влиять несколько факторов (например, тип клетки, размер частиц и их химический состав), которые не исследовались в большинстве работ с использованием экспрессии *CDKN1A* в качестве оценки токсического действия, необходимы дальнейшие исследования, посвящённые изменению уровней экспрессии данного гена под воздействием вредных химических факторов.

MDM2

Другой из возможных биомаркеров для оценки токсического действия вредных химических веществ является ген *MDM2* – протоонкоген, который кодирует локализованную в ядре убиквитинлигазу E3 и расположен на хромосоме 12 (12q15). Кодируемый белок состоит из 491 аминокислотного остатка и может способствовать образованию опухоли путём нацеливания на белки-супрессоры опухоли, такие как p53. Онкобелок *MDM2* сопровождает p53 из ядра клетки в цитоплазму и полиубиквитилирует его, после чего полиубиквитилированный p53 расщепляется в цитоплазме [28].

Экспрессия гена *MDM2* изучалась в ответ на воздействие различных металлов и вредных химических веществ. Так, Ellinger-Ziegelbauer и соавт. (2005) в своей работе сравнили профили экспрессии генов, индуцированной канцерогенами в печени крыс, и обнаружили, что *MDM2* специфически активируется генотоксичными канцерогенами [29].

На мышах и клеточной линии мышиног амелобласта изучалось токсическое действие фтора. Фтор повышал уровни мРНК *MDM2* и повышал уровни белка *in vitro* и *in vivo* [30]. Исследование воздействия меди на мышей показало противоположные результаты: экспрессия *MDM2* в печени была снижена как на уровне мРНК, так и белка, в группах, получавших 8 и 16 мг/кг меди на 21-й и 42-й дни, и в группе, получавшей дозу 4 мг/кг на 42-й день по сравнению с контролем [31].

С другой стороны, в исследовании воздействия Cd на клетки проксимальных канальцев было показано, что Cd не изменял ни уровни клеточного белка *MDM2*, ни уровни мРНК *MDM2* [32]. Аналогичные результаты были получены в другой работе на стволовых человеческих клетках – кадмий также не приводил к изменению экспрессии гена *MDM2* в этих клетках [33]. В работе на клетках лёгкого аденокарциномы A549 и BEAS-2B по изучению токсичности CuO NP, CuO и CuCl₂ также не было обнаружено изменений в экспрессии гена *MDM2* [34].

В исследовании на экспериментальной модели с клетками гепатомы человека HepG2 для оценки токсического потенциала НЧ TiO₂ было показано, что оба типа НЧ TiO₂ индуцировали повышенную экспрессию гена *MDM2*, хотя эффект TiO₂-Ru был сильнее. Воздействие наночастиц TiO₂ вызывало изменения в экспрессии мРНК *MDM2*, реагирующего на повреждение ДНК, что является доказательством токсичности НЧ TiO₂, кроме того, наблюдаемые различия в реакциях клеток HepG2 на воздействие НЧ TiO₂-An и TiO₂-Ru продемонстрировали, что токсический потенциал НЧ TiO₂ зависит не только от размера, но и от их кристаллической структуры [35].

Воздействие НЧ цинка в высоких концентрациях вызывало токсический эффект в клетках HGF-1 (клетки фибробластов десны человека) и приводило к ингибированию их пролиферации, регулируя экспрессию *MDM2*. Экспрессия мРНК *MDM2* снижалась, так же как и экспрессия белка *MDM2*, при воздействии высоких концентраций НЧ ZnO [36]. Исследования воздействия НЧ ZnO на тучных клетках также показали снижение экспрессии *MDM2* [37].

Таким образом, экспрессия гена *MDM2* изменяется в ответ на воздействие вредных химических веществ, вызывая токсические эффекты, и может приводить к возникновению онкозаболеваний. Изменение экспрессии *MDM2* зависит как

от типа клеток, подвергающихся вредному воздействию, так и от химической природы токсиканта, его кристаллической структуры, размера, продолжительности воздействия и т. д.

ATM

Ген *ATM* также является возможным кандидатом в биомаркеры для оценки токсического действия вредных химических веществ. Ген *ATM* серин/треонинкиназа расположен на 11-й хромосоме (11q22.3). Белок, кодируемый этим геном, с молекулярной массой 350 кДа принадлежит к семейству киназ PI3/P14 [38, 39]. Данный белок является важной киназой контрольной точки клеточного цикла, так как он функционирует как регулятор широкого спектра нижестоящих белков [40, 41]. Белок *ATM* представляет собой плейотропную молекулу, которая защищает целостность генома, регулируя остановку клеточного цикла в G1/S и G2/M для предотвращения процессинга повреждённой ДНК, а также активирует пути восстановления ДНК и инициирует апоптоз, если повреждения ДНК необратимы [42, 43]. Белок *ATM* играет существенную роль в мейозе, и его отсутствие у пациентов с атаксией-телеангиэктазией (АТ) и мышей с дефицитом *ATM* приводит к полному отсутствию зародышевых клеток [44, 45]. Известно, что гомозиготная мутация гена *ATM* является причиной атаксии-телеангиэктазии – аутосомно-рецессивного заболевания, характеризующегося неврологической и иммунологической симптоматикой, радиочувствительностью и предрасположенностью к раку, особенно лимфоидной системы [46].

Воздействие вредных веществ, входящих в состав табачного дыма, снижает экспрессию гена и белка *ATM* в нормальной слизистой оболочке полости рта у хронических курильщиков [47]. Предполагается, что снижение экспрессии этого гена может быть связано с развитием различных злокачественных опухолей [48].

Исследование, направленное на анализ и сравнение *in vivo* повреждающего потенциала НЧ Ag и TiO₂ в семенниках, каудальном придатке, лёгких и печени мышей, продемонстрировало повышение экспрессии гена *ATM* в лёгких у мышей, получавших Ag200, и в семенниках при совместном действии НЧ TiO₂ и Ag200 [49]. В работе, посвящённой изучению совместного воздействия на клетки рака яичников мышьяком и цисплатином, было показано снижение транскрипции гена *ATM* в два раза, следовательно, воздействие мышьяка подавляет транскрипцию основного сигнального гена повреждения ДНК, что, вероятно, способствует нарушению реакции на повреждение ДНК [50].

Заключение

Обзор современных источников показал, что анализ экспрессии генов *p21/CDKN1A*, *MDM2* и *ATM* может дать детальную картину реакции биологической системы на воздействие вредных факторов и может применяться в рамках оценки токсического действия тяжёлых металлов. Молекулярно-генетические исследования имеют важное значение для обоснования достоверной оценки опасности для здоровья человека, а анализ экспрессионных биомаркеров даёт возможность распознавать изменение состояния организма на самых ранних этапах возникновения патологии.

Литература / References

1. Sakai R., Kondo C., Oka H., Miyajima H., Kubo K., Uehara T. Utilization of *CDKN1A/p21* gene for class discrimination of DNA damage-induced clastogenicity. *Toxicology*. 2014; 315: 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.10.009>
2. Radhakrishnan S., Gierut J., Gartel A. Multiple alternate p21 transcripts are regulated by p53 in human cells. *Oncogene*. 2006; 25(12): 1812–5. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209195>
3. Kriwacki R.W., Hengst L., Tennant L., Reed S.I., Wright P.E. Structural studies of p21Waf1/Cip1/Sdi1 in the free and Cdk2-bound state: conformational disorder mediates binding diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93(21): 11504–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.11504>
4. Cazzalini O., Scovassi A.I., Savio M., Stivala L.A., Proserpi E. Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21 (*CDKN1A*) in the DNA damage response. *Mutat. Res.* 2010; 704(1–3): 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.01.009>
5. Abbas T., Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat. Rev. Cancer*. 2009; 9(6): 400–14. <https://doi.org/10.1038/nrc2657>
6. Duensing A., Ghanem L., Steinman R.A., Liu Y., Duensing S. p21(Waf1/Cip1) deficiency stimulates centriole overduplication. *Cell Cycle*. 2006; 5(24): 2899–902. <https://doi.org/10.4161/cc.5.24.3567>
7. Mantel C., Braun S.E., Reid S., Henegariu O., Liu L., Hangoc G., et al. p21(cip-1/waf-1) deficiency causes deformed nuclear architecture, centriole

Review article

- overduplication, polyploidy, and relaxed microtubule damage checkpoints in human hematopoietic cells. *Blood*. 1999; 93(4): 1390–8.
8. Kreis N.N., Sanhaji M., Rieger M.A., Louwen F., Yuan J. p21Waf1/ Cip1 deficiency causes multiple mitotic defects in tumor cells. *Oncogene*. 2013; 33(50): 5716–28. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.518>
 9. Badie C., Dziwura S., Raffy C., Tsigani T., Alsbeih G., Moody J., et al. Aberrant *CDKN1A* transcriptional response associates with abnormal sensitivity to radiation treatment. *Br. J. Cancer*. 2008; 98(11): 1845–51. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604381>
 10. Chatterjee D., Bhattacharjee P., Sau T.J., Das J.K., Sarma N., Bandyopadhyay A.K., et al. Arsenic exposure through drinking water leads to senescence and alteration of telomere length in humans: A case-control study in West Bengal, India. *Mol. Carcinog.* 2014; 54(9): 800–9. <https://doi.org/10.1002/mc.22150>
 11. Yih L.H., Lee T.C. Arsenite induces p53 accumulation through an ATM-dependent pathway in human fibroblasts. *Cancer Res.* 2000; 60(22): 6346–52.
 12. Taylor B.F., McNeely S.C., Miller H.L., Lehmann G.M., McCabe M.J., States J.C. p53 suppression of arsenite-induced mitotic catastrophe is mediated by p21CIP1/WAF1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 318(1): 142–51. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.103077>
 13. Vogt B.L., Rossman T.G. Effects of arsenite on p53, p21 and cyclin D expression in normal human fibroblasts – a possible mechanism for arsenite's comutagenicity. *Mutat. Res.* 2001; 478(1-2): 159–68. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00137-3](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00137-3)
 14. Komisarova E.V., Rossman T.G. Arsenite induced poly(ADPribose)ylation of tumor suppressor P53 in human skin keratinocytes as a possible mechanism for carcinogenesis associated with arsenic exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010; 243(3): 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.014>
 15. Katsiki M., Trougakos I.P., Chondrogianni N., Alexopoulos E.C., Makropoulos V., Gonos E.S. Alterations of senescence biomarkers in human cells by exposure to CrVI *in vivo* and *in vitro*. *Exp. Gerontol.* 2004; 39(7): 1079–87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.03.039>
 16. Hill R., Leidal A.M., Madureira P.A., Gillis L.D., Waisman D.M., Chiu A., et al. Chromium-mediated apoptosis: involvement of DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) and differential induction of p53 target genes. *DNA Repair (Amst.)*. 2008; 7(9): 1484–99. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.05.007>
 17. Choi Y.J., Yin H.Q., Suh H.R., Lee Y.J., Park S.R., Lee B.H. Involvement of E2F1 transcriptional activity in cadmium-induced cell-cycle arrest at G1 in human lung fibroblasts. *Environ. Mol. Mutagen.* 2011; 52(2): 145–52. <https://doi.org/10.1002/em.20593>
 18. Aimola P., Carmignani M., Volpe A.R., Di Benedetto A., Claudio L., Waalkes M.P., et al. Cadmium induces p53-dependent apoptosis in human prostate epithelial cells. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033647>
 19. Blagus T., Zager V., Cemazar M., Sersa G., Kamensek U., Zegura B., et al. A cell-based biosensor system HepG2CDKN1A-DsRed for rapid and simple detection of genotoxic agents. *Biosens. Bioelectron.* 2014; 61: 102–11. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.05.002>
 20. Roy R., Singh S.K., Chauhan L.K., Das M., Tripathi A., Dwivedi P.D. Zinc oxide nanoparticles induce apoptosis by enhancement of autophagy via PI3 K/Akt/mTOR inhibition. *Toxicol. Lett.* 2014; 227(1): 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.02.024>
 21. Satapathy S.R., Mohapatra P., Preet R., Das D., Sarkar B., Choudhuri T., et al. Silver-based nanoparticles induce apoptosis in human colon cancer cells mediated through p53. *Nanomedicine (Lond.)*. 2013; 8(8): 1307–22. <https://doi.org/10.2217/nmm.12.176>
 22. Tuomela S., Autio R., Buerki-Thurnherr T., Arslan O., Kunzmann A., Andersson-Willman B., et al. Gene expression profiling of immune-competent human cells exposed to engineered zinc oxide or titanium dioxide nanoparticles. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068415>
 23. Srivastava R.K., Rahman Q., Kashyap M.P., Singh A.K., Jain G., Jahan S., et al. Nano-titanium dioxide induces genotoxicity and apoptosis in human lung cancer cell line, A549. *Hum. Exp. Toxicol.* 2013; 32(2): 153–66. <https://doi.org/10.1177/0960327112462725>
 24. Petković J., Zegura B., Stevanović M., Drnovšek N., Uskoković D., Novak S., et al. DNA damage and alterations in expression of DNA damage responsive genes induced by TiO₂ nanoparticles in human hepatoma HepG2 cells. *Nanotoxicology*. 2011; 5(3): 341–53. <https://doi.org/10.3109/17435390.2010.507316>
 25. Kang S.J., Kim B.M., Lee Y.J., Chung H.W. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.* 2008; 49(5): 399–405. <https://doi.org/10.1002/em.20399>
 26. Wu J., Sun J. Investigation on mechanism of growth arrest induced by iron oxide nanoparticles in PC12 cells. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2011; 11(12): 11079–83. <https://doi.org/10.1166/jnn.2011.3948>
 27. Liao M.Y., Liu H.G. Gene expression profiling of nephrotoxicity from copper nanoparticles in rats after repeated oral administration. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012; 34(1): 67–80. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.05.014>
 28. Mendoza M., Mandani G., Momand J. The *MDM2* gene family. *Biomol. Concepts*. 2013; 5(1): 9–19. <https://doi.org/10.1515/bmc-2013-0027>
 29. Ellinger-Ziegelbauer H., Stuart B., Wahle B., Bomann W., Ahr H.J. Comparison of the expression profiles induced by genotoxic and nongenotoxic carcinogens in rat liver. *Mutat. Res.* 2005; 575(1–2): 61–84. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.02.004>
 30. Liu H., Deng H., Cui H., Bartlett J.D., Suzuki M. MDM2-mediated p21 proteasomal degradation promotes fluoride toxicity in ameloblasts. *Cells*. 2019; 8(5): 436. <https://doi.org/10.3390/cells8050436>
 31. Liu H., Deng H., Jian Z., Cui H., Guo H., Fang J., et al. Copper exposure induces hepatic G0/G1 cell-cycle arrest through suppressing the Ras/PI3K/Akt signaling pathway in mice. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 222: 112518. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112518>
 32. Lee J.Y., Tokumoto M., Fujiwara Y., Hasegawa T., Seko Y., Shimada A., et al. Accumulation of p53 via down-regulation of UBE2D family genes is a critical pathway for cadmium-induced renal toxicity. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21968. <https://doi.org/10.1038/srep21968>
 33. Alkharashi N.A.O., Periasamy V.S., Athinarayanan J., Alshatwi A.A. Sulforaphane alleviates cadmium-induced toxicity in human mesenchymal stem cells through POR and TNFSF10 genes expression. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 115: 108896. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108896>
 34. Strauch B.M., Niemand R.K., Winkelbeiner N.L., Hartwig A. Comparison between micro- and nanosized copper oxide and water soluble copper chloride: interrelationship between intracellular copper concentrations, oxidative stress and DNA damage response in human lung cells. *Part. Fibre Toxicol.* 2017; 14(1): 28. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0209-1>
 35. Petković J., Zegura B., Stevanović M., Drnovšek N., Uskoković D., Novak S., et al. DNA damage and alterations in expression of DNA damage responsive genes induced by TiO₂ nanoparticles in human hepatoma HepG2 cells. *Nanotoxicology*. 2011; 5(3): 341–53. <https://doi.org/10.3109/17435390.2010.507316>
 36. Chen F.C., Huang C.M., Yu X.W., Chen Y.Y. Effect of nano zinc oxide on proliferation and toxicity of human gingival cells. *Hum. Exp. Toxicol.* 2022; 41: 9603271221080236. <https://doi.org/10.1177/09603271221080236>
 37. Kim M.H., Jeong H.J. Zinc oxide nanoparticles demoted MDM2 expression to suppress TSLP-induced mast cell proliferation. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2016; 16(3): 2492–8. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.10785>
 38. Uziel T., Savitsky K., Platzer M., Ziv Y., Helbitz T., Nehls M., et al. Genomic organization of the *ATM* gene. *Genomics*. 1996; 33(2): 317–20. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0201>
 39. Khanna K.K., Jackson S.P. DNA double-strand breaks: signalling, repair and the cancer connection. *Nat. Genet.* 2001; 27(3): 247–54. <https://doi.org/10.1038/85798>
 40. Kim S.T., Lim D.S., Canman C.E., Kastan M.B. Substrate specificities and identification of putative substrates of ATM kinase family members. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(53): 37538–43. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.53.37538>
 41. O'Neill T., Dwyer A.J., Ziv Y., Chan D.W., Lees-Miller S.P., Abraham R.H., et al. Utilization of oriented peptide libraries to identify substrate motifs selected by ATM. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(30): 22719–27. <https://doi.org/10.1074/jbc.m001002200>
 42. Kastan M.B., Lim D.S. The many substrates and functions of ATM. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2000; 1(3): 179–86. <https://doi.org/10.1038/35043058>
 43. Jin M.H., Oh D.Y. ATM in DNA repair in cancer. *Pharmacol. Ther.* 2019; 203: 107391. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.07.002>
 44. Barlow C., Hirotsune S., Paylor R., Liyanage M., Eckhaus M., Collins F., et al. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia-telangiectasia. *Cell*. 1996; 86(1): 159–71. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80086-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80086-0)
 45. Xu Y., Ashley T., Brainerd E.E., Bronson R.T., Meyn S.M., Baltimore D. Targeted disruption of ATM leads to growth retardation, chromosomal fragmentation during meiosis, immune defects and thymic lymphoma. *Genes Dev.* 1996; 10(19): 2411–22. <https://doi.org/10.1101/gad.10.19.2411>
 46. Taylor A.M., Metcalfe J.A., Thick J., Mak Y.F. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood*. 1996; 87(2): 423–38.
 47. Alves M.G.O., Carta C.F.L., De Barros P.P., Issa J.S., Nunes F.D., Almeida J.D. Repair genes expression profile of MLH1, MSH2 and ATM in the normal oral mucosa of chronic smokers. *Arch. Oral Biol.* 2017; 73: 60–5. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.09.006>
 48. Morimoto H., Tsukada J., Kominato Y., Tanaka Y. Reduced expression of human mismatch repair genes in adult T-cell leukemia. *Am. J. Hematol.* 2005; 78(2): 100–7. <https://doi.org/10.1002/ajh.20259>
 49. Asare N., Duale N., Slagsvold H.H., Lindeman B., Olsen A.K., Gromadzka-Ostrowska J., et al. Genotoxicity and gene expression modulation of silver and titanium dioxide nanoparticles in mice. *Nanotoxicology*. 2015; 10(3): 312–21. <https://doi.org/10.3109/17435390.2015.1071443>
 50. Muenyi C.S., Ljungman M., States J.C. Arsenic disruption of DNA damage responses-potential role in carcinogenesis and chemotherapy. *Biomolecules*. 2015; 5(4): 2184–93. <https://doi.org/10.3390/biom5042184>