

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 577.152.344:594.1:57.04

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ КАДМИЯ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ КАЛЬЦИЙЗАВИСИМЫЕ ПРОТЕИНАЗЫ МИДИИ *MYTILUS EDULIS* L.

Н. П. Канцерова, Л. А. Лысенко, И. Н. Бахмет, Н. Н. Немова

Институт биологии Карельского научного центра РАН

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* протестировано действие катионов кадмия на активность кальцийзависимых протеиназ семейства кальпаинов из жабр и гепатопанкреаса мидий *Mytilus edulis* L. Результаты аквариального эксперимента по изучению влияния ионов кадмия на активность кальпаинов в органах мидий свидетельствуют об изменении активности данных протеиназ в зависимости от времени воздействия исследуемого металла. Наблюдаемое при суточном воздействии повышение кальцийзависимой протеолитической активности в жабрах мидий указывает на развитие неспецифического компенсаторного ответа на действие изучаемого токсиканта. Избирательно накапливаясь в определенных органах и компартментах клетки, кадмий эффективно подавляет в них кальцийзависимый протеолиз при экспозиции в 72 часа. Для объяснения механизма действия кадмия в эксперименте *in vitro* было протестировано действие данного катиона на активность частично очищенных препаратов кальпаинов из тканей мидий. Обнаружено инактивирующее действие катионов кадмия на препараты кальпаинов. Полученные данные позволяют говорить о механизме специфического взаимодействия кадмия с изучаемыми цистеиновыми протеиназами за счет блокирования SH-групп активного центра ферментов.

Ключевые слова: кальцийзависимый протеолиз; кальпаины; регуляция; кадмий; мидии.

N. P. Kantserova, L. A. Lysenko, I. N. Bakhmet, N. N. Nemova. THE EFFECT OF CADMIUM IONS ON INTRACELLULAR CALCIUM-DEPENDENT PROTEINASES IN MUSSEL *MYTILUS EDULIS* L.

The effect of cadmium ions on calcium-dependent proteinases (calpains) in some organs of the blue mussel, *Mytilus edulis* L., was investigated in *in vivo* and *in vitro* experiments. It was shown that the exposure with cadmium ions affected calpain activity in time-dependent manner in an aquarium experiment. Increased calcium-dependent proteolytic activity in mussel gills was shown after 24 h exposure with cadmium. The observed calpain upregulation in mussel gills presumably is a constituent of non-specific compensa-

tory response to acute heavy metal exposure, which allows the organism to adapt to the pollutants. Cadmium-induced inhibition of calcium-dependent proteolytic activity was observed after 72 h treatment. The effect of heavy metal ions on calpains in the blue mussel, *Mytilus edulis* L., was tested *in vitro* using partially purified mussel enzymes. Calpain activity was fully inhibited by cadmium ions. The mechanism of interaction of cadmium ions with the studied cysteine proteinases can be realized by specific binding with SH-groups of the enzyme.

Key words: calcium-dependent proteolysis; calpain; regulation; cadmium; mussels.

Введение

Тяжелые металлы и их соединения относятся к числу наиболее опасных загрязнителей биосферы, что в значительной мере связано как с их высокой биологической активностью, так и со способностью к биоаккумуляции. В отличие от органических загрязняющих веществ, подверженных деструкции и биотрансформации, тяжелые металлы не извлекаются из биологического круговорота, при этом их токсичность способна сохраняться практически бесконечно. Кадмий является типичным неэссенциальным тяжелым металлом, представляющим высокую опасность для живых организмов. Известно, что хроническое воздействие кадмия приводит к развитию заболеваний дыхательных путей, опорно-двигательного аппарата, иммунной системы, способствует развитию почечной недостаточности, диабета, гипертонии у человека [Bertin, Averbeck, 2006]. Международным агентством по изучению рака IARC (International Agency for Research on Cancer) кадмий внесен в список канцерогенов [IARC, 1993]. В окружающую среду кадмий чаще всего поступает со стоками горнодобывающих, обогатительных и электролизных производств, а также при использовании фосфатных удобрений. Объемы поступления кадмия в водные объекты за счет неорганизованных стоков более чем в два раза превышают объемы выбросов в атмосферу [Моисеенко и др., 2006].

Следует отметить наличие зачастую противоречивых сведений о токсичности кадмия для водных организмов, что объясняется влиянием солености, температуры, содержания кислорода на биодоступность данного металла. Так, у морских организмов, в том числе моллюсков, накопление кадмия в тканях увеличивается при понижении солености среды [Челомин, 1998]. Чувствительность к кадмию морских организмов, выражаемая как LC50 (средняя летальная концентрация, приводящая к гибели за 96 часов 50 % используемых в эксперименте животных), значительно различается у разных видов [Челомин, 1998]. Для мидий, часто используемых

для тестирования и мониторинга негативных эффектов антропогенных токсических веществ, LC50 составляет 1,5–4,0 мг Cd/л [Sunila, 1981; Amiard-Triquet et al., 1986]. В незагрязненных зонах открытого океана концентрация кадмия низка и составляет около 40 нг/л [Челомин, 1998], тогда как во внутренних морях, особенно в прибрежных областях, подвергающихся воздействию промышленных и бытовых стоков, концентрация данного металла намного выше, однако, как правило, не превышает его предельно допустимую концентрацию (ПДК) для морской воды (10 мкг/л).

Известно, что кадмий способен взаимодействовать с множественными структурами клетки и вызывать различные биохимические изменения – от ингибирования отдельных ферментов и ферментных ансамблей до повреждения мембранных структур [Viarengo, 1989; Wright, 1995; Canesi et al., 1998; Челомин и др., 1998]. Кальпаины – внутриклеточные кальцийзависимые цистеиновые протеиназы, выполняющие функцию ограниченного протеолиза в клетках всех эукариотических и ряда прокариотических организмов. Кальпаины принимают участие в основных Ca^{2+} -зависимых клеточных процессах – передаче сигнала, клеточном цикле, пролиферации, дифференцировке, слиянии мембран транспортных везикул, формировании мышечных волокон, реализации клеточной гибели и др. Один из основных факторов регуляции активности кальпаинов – концентрация Ca^{2+} в цитозоле; кроме того, активность кальпаинов (цистеиновых протеиназ) может регулироваться различными агентами, связывающими SH-группы их активного центра, в том числе двухвалентными тяжелыми металлами [Goll et al., 2003].

Цель настоящей работы – изучить активность внутриклеточных кальцийзависимых протеиназ (кальпаинов) мидий *Mytilus edulis* L. при воздействии ионов кадмия в аквариальных условиях в концентрациях, равной и превышающих ПДК для морской воды в 10 и 50 раз, а также в условиях *in vitro* с целью описания механизма действия исследуемого токсиканта.

Материалы и методы

Аквариальный эксперимент был поставлен на Беломорской биологической станции «Картеш» им. О. А. Скарлато Зоологического института РАН. Одноразмерные мидии были собраны в бухте Круглая губы Чупа Кандалакшского залива Белого моря с установок для культивирования моллюсков (глубина 2 м). Моллюсков содержали в 16-литровых аквариумах с аэрируемой морской водой (соленость 25‰, постоянное освещение, температура 10 °С, регулярная смена воды). После акклимации к лабораторным условиям (3 сут) мидии произвольным образом были разделены на группы по 14 особей; в аквариумы вносили 10 мкг/л Cd^{2+} , 100 мкг/л Cd^{2+} , 500 мкг/л Cd^{2+} (в виде хлоридов, в пересчете на катион). В аквариумах поддерживалась постоянная концентрация металла с ежедневной частичной сменой воды. Контролем служили моллюски, содержащиеся в аквариуме без внесения металлов. По истечении срока воздействия (24 и 72 ч) мидий ($n=7$) препарировали, органы (жабры, гепатопанкреас) хранили при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ для дальнейшего анализа. Гибели моллюсков в контрольном и опытных аквариумах зафиксировано не было.

Образцы тканей (0,1 г) гомогенизировали в 10-кратном объеме 20 мМ трис-НСI буфера (рН 7,5) с добавлением 80 мМ КСI, 5 мМ ЭДТА-Na и 20 мМ ДТТ. После центрифугирования (Rotina 35R; Hettich Zentrifugen, Германия) – 20 000 g, 20 мин – отбирали цитозольную фракцию, осадок ресуспендировали в 10 объемах того же буфера с добавлением 0,33% Triton X-100 и отбирали фракцию мембраносвязанных белков. В полученных фракциях тестировали Ca^{2+} -зависимую казеинолитическую активность, чувствительную к ингибиторам цистеиновых протеиназ, включая ингибитор кальпаинов II (активность кальпаинов) [Enns, Belcastro, 2006]. Учитывая особенности механизма регуляции активности внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых протеиназ, можно соотнести их активность в цитозольной фракции с общим уровнем ферментативного белка, в мембраносвязанной – с долей активированного фермента.

Реакционная смесь включала 1 мг/мл щелочно-денатурированного казеина, 20 мМ ДТТ, 200 мкл ферментной фракции и 5 мМ $CaCl_2$ (опыт) или хелатора двухвалентных катионов ЭДТА (контроль) в 50 мМ трис-НСI буфере (рН 7,5). После 30-минутной инкубации (28 °С) в аликвотах 100 мкл определяли содержание остаточного белка по методу Брэдфорда [Bradford, 1976]. Единица активности

кальпаинов (ед. акт.) определялась как количество фермента, вызывающее увеличение на 0,1 оптического поглощения при 595 нм за 1 час инкубации при 28 °С. Удельную активность кальпаинов определяли в ед. акт. на 1 г белка в соответствующей фракции.

Для проведения эксперимента по оценке влияния Cd^{2+} на активацию кальпаинов частично очищенные препараты кальцийзависимых протеиназ получали после гомогенизации навески (0,1 г) ткани жабр от интактных мидий в 20 мМ трис-НСI-буфере (рН 7,5) с добавлением 150 мМ NaCl, 5 мМ ЭДТА-Na, 20 мМ ДТТ, 0,1%-го Triton X-100 с последующим центрифугированием при 20 000 g в течение 20 мин. В реакционную смесь описанного выше состава добавляли 5 мМ $CdCl_2$ или 2,5 мМ $CdCl_2$ с 2,5 мМ $CaCl_2$. Инкубацию проводили в стандартных условиях (28 °С, 30 мин). Значение казеинолитической активности соотносили с ее уровнем в присутствии 5 мМ $CaCl_2$.

Результаты проведенных экспериментов обработаны с применением общепринятых методов вариационной статистики с использованием пакетов программ MS Excel и StatGraphics. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия U (критерий Манна – Уитни).

Результаты и обсуждение

Было установлено, что по истечении первых суток воздействия кадмия в концентрации 500 мкг/л наблюдался более высокий уровень активности кальпаинов как цитозольной, так и мембраносвязанной фракции в жабрах по сравнению с контролем (рис. 1, 2).

Известно, что у мидий, как и у многих гидробионтов, жабры – основной орган, через который в организм из внешней среды поступают различные металлы и затем распределяются по органам [Everaart, 1990; Челомин и др., 1998]. Можно предположить, что наблюдаемая активация кальпаинов в жабрах форели свидетельствует о развитии неспецифического компенсаторного ответа на действие тяжелого металла.

Кроме того, один из ведущих механизмов реализации токсичности тяжелых металлов, в том числе кадмия, заключается в инициации окислительного стресса, который возникает вследствие нарушения баланса активности про- и антиоксидантных систем, генерирования свободных радикалов кислорода, усиления процессов перекисного окисления липидов [Шафран и др., 2004]. Развитие сильного окислительного стресса влияет на функциональную

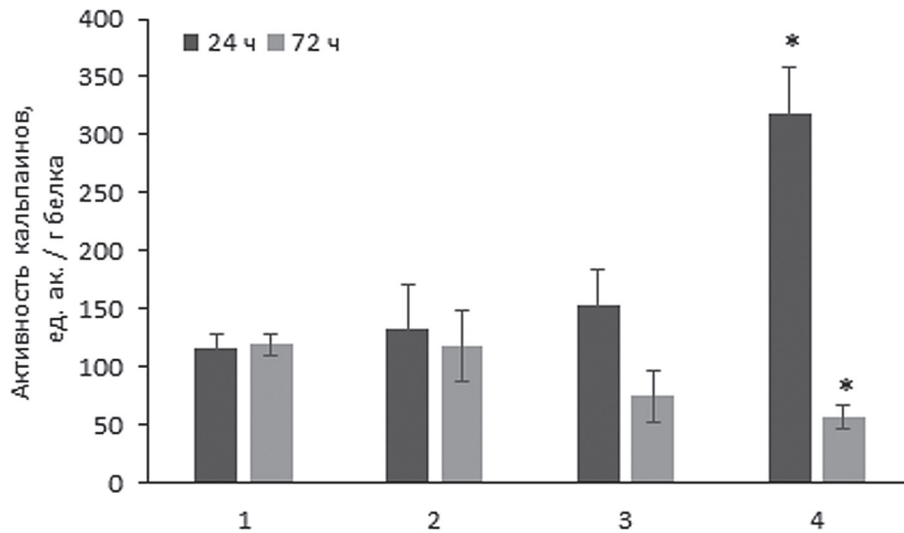


Рис. 1. Удельная активность кальпаинов цитозольной фракции (ед. акт./г белка) в жабрах *M. edulis* L. при действии различных концентраций кадмия. Здесь и далее: 1 – контроль, 2 – 10 мкг/л Cd²⁺, 3 – 100 мкг/л Cd²⁺, 4 – 500 мкг/л Cd²⁺, * отличие от контроля достоверно при $p \leq 0,05$

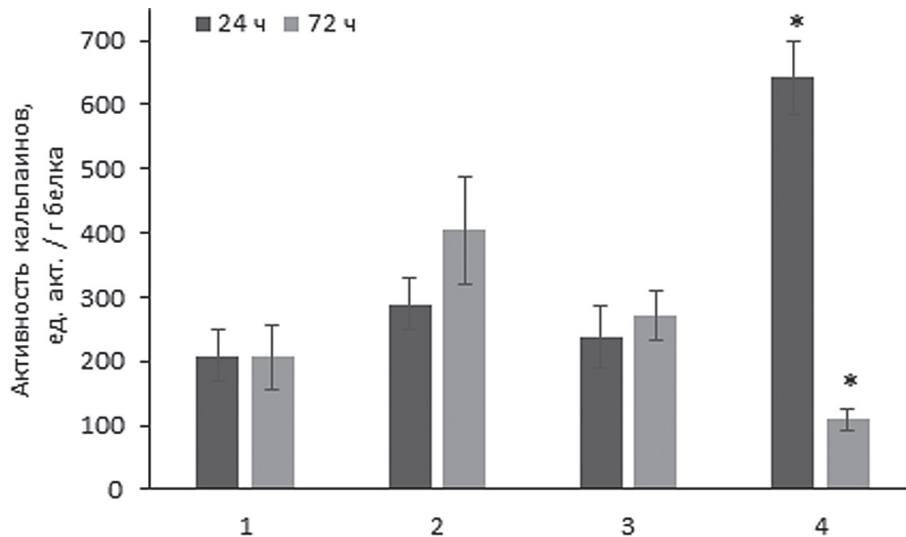


Рис. 2. Удельная активность кальпаинов мембраносвязанной фракции (ед. акт./г белка) в жабрах *M. edulis* L. при действии различных концентраций кадмия

активность транспортных систем клеточных мембран, в том числе митохондриальной, что приводит к нарушению гомеостаза Ca²⁺ [Dare et al., 2000]. Нарушение гомеостаза Ca²⁺, в основном за счет снижения активности Ca²⁺-АТФазы и повышения его поступления через потенциал-зависимые каналы, приводит к активации кальпаинов [Kaur, Gill, 2005]. Кроме того, токсическое действие веществ на тканевом уровне часто сопровождается явлением цитотоксичности, связанным с гибелью клеток путем некроза или апоптоза, а в этих процессах, как известно, кальпаины играют одну из ключевых ролей [Goll et al., 2003].

После трех суток воздействия кадмия (500 мкг/л) наблюдалось снижение активности Ca²⁺-зависимых протеиназ изученных фракций в жабрах мидий по сравнению с контролем. Согласно данным литературы [Челомина, 1998], клетки жабр у мидий подвержены максимальной аккумуляции металлов в условиях острого эксперимента. Подавление активности кальпаинов (ферментов, относящихся к цистеиновому типу) при действии кадмия, вероятно, является следствием способности данного металла к ингибированию биомолекул за счет специфического связывания с их реакционными SH-группами.

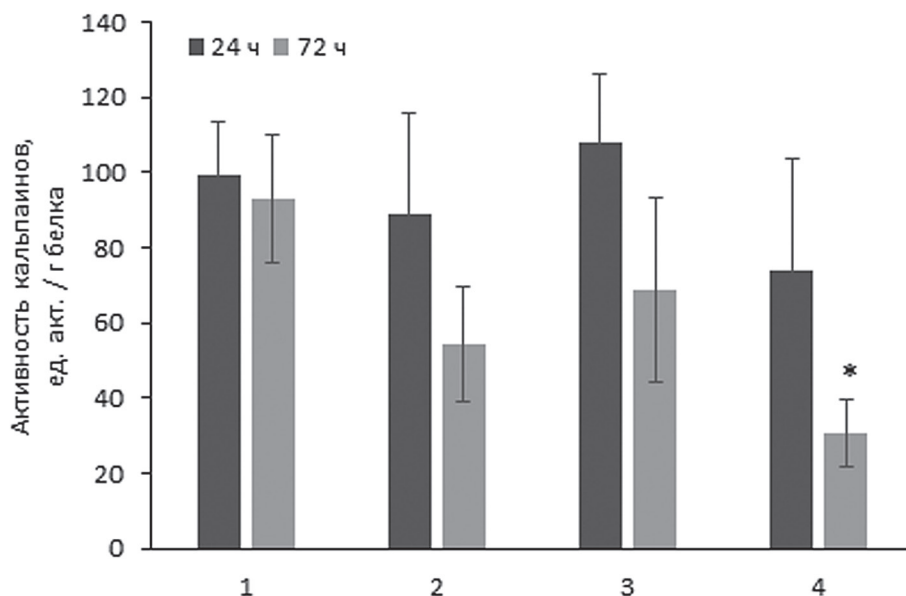


Рис. 3. Удельная активность кальпаинов цитозольной фракции (ед. акт./г белка) в гепатопанкреасе *M. edulis* L. при действии различных концентраций кадмия

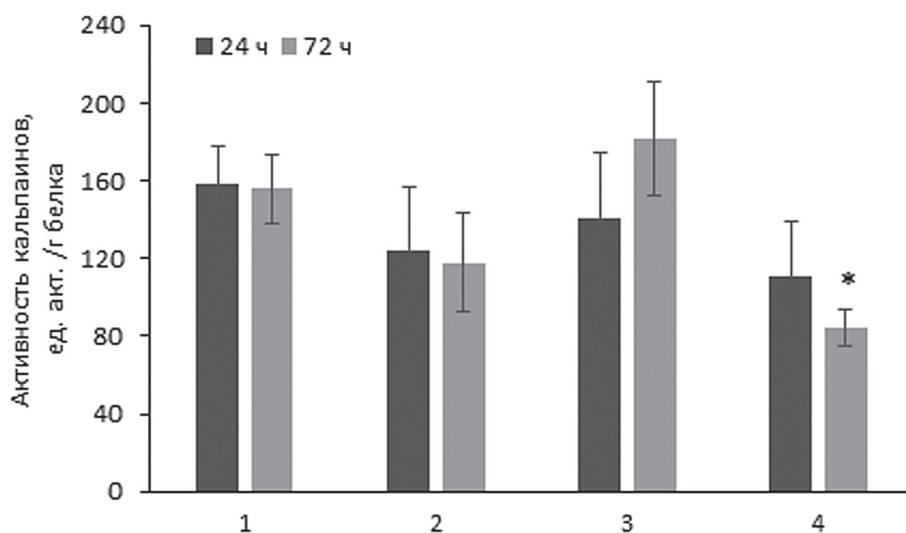


Рис. 4. Удельная активность кальпаинов мембраносвязанной фракции (ед. акт./г белка) в гепатопанкреасе *M. edulis* L. при действии различных концентраций кадмия

Было установлено, что в гепатопанкреасе мидий уровень активности кальпаинов не изменился при суточном воздействии кадмия всех изученных концентраций; лишь через трое суток наблюдались достоверные изменения протеолитической Ca^{2+} -зависимой активности в данном органе (рис. 3, 4). Подавление активности кальпаинов в гепатопанкреасе при действии кадмия при 3-суточной экспозиции, вероятно, можно объяснить его способностью образовывать прочные ковалентные комплексы с биомолекулами, содержащими реакционно активные SH-группы. Следовательно, можно

предположить, что при такой длительности воздействия аккумулированный из среды металл не только проник во внутреннюю среду организма, но и достиг субклеточных структур.

Таким образом, как в жабрах, так и в гепатопанкреасе ответная реакция кальцийзависимых протеиназ наблюдалась при воздействии только самой высокой из изученных концентраций кадмия (500 мкг/л). Интересно отметить, что снижение протеолитической и амилолитической активности гепатопанкреаса устрицы *Crassostrea virginica* было зафиксировано при 96-часовом воздействии

кадмия в концентрации 500 мкг/л, тогда как при влиянии данного металла в концентрации 100 мкг/л достоверных изменений зафиксировано не было [Adeyemi, Deaton, 2012]. Воздействие кадмия в концентрации 500 мкг/л в течение 48 ч привело к увеличению экспрессии гена *c-fos* в жабрах мидии *Mytilus edulis* L. в 5 раз, тогда как меньшие концентрации данного металла не вызвали достоверных изменений исследуемого показателя [Veldhuizen-Tsoerkan et al., 1992]. Полученные результаты и данные литературы в определенной степени позволяют сделать заключение об относительной устойчивости морских двустворчатых моллюсков к краткосрочному воздействию концентраций кадмия, близких к ПДК для морской воды. Для понимания последствий загрязнения водных экосистем кадмием необходимо изучение более длительного воздействия низких концентраций данного металла на живые организмы.

Для более полной оценки возможных механизмов действия соли кадмия, растворенной в среде, на кальпаины мидий, исследовали активность частично очищенного препарата кальпаинов в присутствии катионов данного металла. В эксперименте *in vitro* была протестирована способность Cd^{2+} в конечной концентрации 5 мМ воздействовать на активность кальпаинов. Относительная активность кальпаинов также была определена при совместном добавлении 2,5 мМ изучаемого катиона и 2,5 мМ Ca^{2+} . Установлено, что в присутствии 5 мМ Cd^{2+} активность фермента не выявлялась. При сочетанном действии Ca^{2+} и Cd^{2+} также наблюдалась полная инактивация кальпаинов. Таким образом, в эксперименте *in vitro* было показано, что катион Cd^{2+} не только не способен индуцировать активность кальпаинов, но и подавляет Ca^{2+} -индуцированную активность кальпаинов, по всей видимости, блокируя SH-группу активного центра фермента. Таким образом, полученные результаты по влиянию катиона кадмия на частично очищенный препарат кальпаинов из жабр мидий позволяют в определенной степени объяснить механизм опосредованного действия данного поллютанта на живые организмы в эксперименте *in vivo*.

Заключение

Результаты аквариального эксперимента свидетельствуют об изменении активности внутриклеточных кальцийзависимых протеиназ в тканях мидий при воздействии ионов кадмия. Установлено, что при опосредованном влиянии ионов кадмия на кальпаины в органах мидий их активность зависит от времени его

воздействия. Повышение активности кальпаинов в жабрах моллюска при краткосрочном воздействии ионов кадмия свидетельствует, по-видимому, о развитии неспецифического компенсаторного ответа на действие поллютанта. Снижение активности кальпаинов, наблюдаемое при более длительном воздействии тяжелого металла, может привести к изменению интенсивности многих кальпаинзависимых процессов в клетке.

Для объяснения механизмов биологического действия кадмия было смоделировано *in vitro* взаимодействие катионов исследуемого металла и кальпаинов из тканей моллюсков. Полученные данные подтверждают механизм их специфического взаимодействия за счет блокирования SH-групп активного центра ферментов.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Беломорской биологической станции им. О. А. Скарлато ЗИН РАН «Картеш» за предоставленную возможность проведения эксперимента.

Исследование выполнено с использованием научного оборудования ЦКП НО ИБ КарНЦ РАН. Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (тема № 0221-2014-0003) и при поддержке гранта Президента РФ МК-4737.2016.4.

Литература

- Моисеенко Т. И., Кудрявцева Л. П., Гашкина Л. А. Рассеянные элементы в поверхностных водах суши. М.: Наука, 2006. 261 с.
- Челомин В. П. Экоотоксикологические аспекты биоаккумуляции кадмия (на примере морских двустворчатых моллюсков): дис. ... докт. биол. наук. Владивосток, 1998. С. 394.
- Челомин В. П., Бельчева Н. Н., Захарцев М. В. Биохимические механизмы адаптации мидии *Mytilus trossulus* к ионам кадмия и меди // Биол. моря. 1998. Т. 24, № 5. С. 319–325.
- Шафран Л. М., Большой Д. В., Пыхтеева Е. Г., Третьякова Е. В. Роль лизосом в механизме защиты и повреждения клеток при действии тяжелых металлов // Современные проблемы токсикологии. 2004. № 3. С. 17–24.
- Adeyemi J. A., Deaton L. E. The effect of cadmium exposure on digestive enzymes in the eastern oyster *Crassostrea virginica* // Journal of Shellfish Research. 2012. Vol. 31 (3). P. 631–634. doi: 10.2983/035.031.0306
- Amiard-Triquet C., Berthet B., Metayer C., Amiard J. C. Contribution to the ecotoxicological study of cadmium, copper and zinc in the mussel *Mytilus edulis* L. Experimental study // Mar. Biol. 1986. Vol. 92. P. 7–13.

Bertin G., Averbek D. Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review) // *Biochimie*. 2006. Vol. 88. P. 1549–1559.

Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976. Vol. 72. P. 248–254.

Canesi L., Ciacci C., Piccoli G. In vitro and in vivo effects of heavy metals on mussel digestive gland hexokinase activity: the role of glutathione // *Comp. Biochem. Physiol. Ser. C*. 1998. Vol. 120. P. 261–268.

Dare E., Gotz M. E., Zhivotovsky B. et al. Antioxidants J811 and 17beta-estradiol protect cerebellar granule cells from methylmercury-induced apoptotic cell death // *J. Neurosci. Res.* 2000. Vol. 62 (4). P. 557–565. doi: 10.1002/1097-4547(20001115)62:4<557::AID-JNR10>3.0.CO;2-9

Enns D. L., Belcastro A. N. Early activation and redistribution of calpain activity in skeletal muscle during hindlimb unweighting and reweighting // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006. Vol. 84. P. 601–609. doi: 10.1139/y06-013

Everaart J. M. Uptake and release of cadmium in various organs of the common mussel *Mytilus edulis* // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1990. Vol. 45. P. 560–567.

Goll D. E., Thompson V. F., Li H. et al. The calpain system // *Physiol Rev.* 2003. Vol. 83, no. 3. P. 731–801. doi: 10.1152/physrev.00029.2002

IARC – International Agency for Research on Cancer, Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry, in: International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 58. IARC Scientific Publications, Lyon. 1993. P. 119–237.

Kaur A., Gill K. D. Disruption of neuronal calcium homeostasis after chronic aluminium toxicity in rats // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005. Vol. 96 (2). P. 118–122. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960205.x

Sunila I. Toxicity of copper and cadmium to *Mytilus edulis* L. (Bivalvia) in brackish water // *Ann. Zool. Fennici*. 1981. Vol. 18. P. 213–223.

Veldhuizen-Tsoerkan M. B., Van der Mast C. A., Holwerda D. A. Cadmium-induced changes in macromolecular synthesis at transcriptional and translational level in gill tissue of sea mussels, *Mytilus edulis* L. // *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*. 1992. Vol. 103 (2). P. 411–417.

Viarengo A. Heavy metals in marine invertebrates: mechanisms of regulation and toxicity at the cellular level // *CRC Crit. Rev. Aquat. Sci.* 1989. Vol. 1. P. 295–317.

Wright D. A. Trace metal and major ion interactions in aquatic animals // *Mar. Pollut. Bull.* 1995. Vol. 31 (1–3). P. 8–18. doi: 10.1016/0025-326X(95)00036-M

Поступила в редакцию 31.08.2016

References

Chelomin V. P. Jekotoksikologicheskie aspekty bioakkumuljacji kadmija (na primere morskih dvustvorchatyh molljuskov) [Ecotoxicological aspects of cadmium bioaccumulation (the case of marine bivalves)]: DSc (Dr. of Biol.) thesis. Vladivostok, 1998. P. 394.

Chelomin V. P., Bel'cheva N. N., Zaharcev M. V. Biohimicheskie mehanizmy adaptacii midii *Mytilus trossulus* k ionam kadmija i medi [Biochemical mechanisms of the mussel *Mytilus trossulus* adaptation to cadmium and copper ions]. *Biol. Morja [Marine Biology]*. 1998. Vol. 24, no. 5. C. 319–325.

Moiseenko T. I., Kudryavtseva L. P., Gashkina L. Rassejannye jelementy v poverhnostnyh vodah sushi [Dispersed elements in surface waters of land]. Moscow: Nauka, 2006. 261 p.

Shafran L. M., Bol'shoj D. V., Pyhteeva E. G., Tret'jakova E. V. Rol' lizosom v mehanizme zashhity i povrezhdenija kletok pri dejstvii tjazhjoljykh metallov [Lysosomes role in the mechanism of protection and damage of cells under heavy metals]. *Sovremennye problemy toksikologii [Modern Problems of Toxicology]*. 2004. No. 3. P. 17–24.

Adeyemi J. A., Deaton L. E. The effect of cadmium exposure on digestive enzymes in the eastern oyster *Crassostrea virginica*. *Journal of Shellfish Research*. 2012. Vol. 31 (3). P. 631–634. doi: 10.2983/035.031.0306

Amiard-Triquet C., Berthet B., Metayer C., Amiard J. C. Contribution to the ecotoxicological study of cadmium, copper and zinc in the mussel *Mytilus edulis* L. Experimental study. *Mar. Biol.* 1986. Vol. 92. P. 7–13.

Bertin G., Averbek D. Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair

and genotoxic consequences (a review). *Biochimie*. 2006. Vol. 88. P. 1549–1559.

Biagioli M., Pifferi S., Raghianti M., Bucci S., Rizzuto R., Pinton P. Endoplasmic reticulum stress and alteration in calcium homeostasis are involved in cadmium-induced apoptosis. *Cell Calcium*. 2008. Vol. 43 (2). P. 184–195. doi: 10.1016/j.ceca.2007.05.003

Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976. Vol. 72. P. 248–254.

Canesi L., Ciacci C., Piccoli G. In vitro and in vivo effects of heavy metals on mussel digestive gland hexokinase activity: the role of glutathione. *Comp. Biochem. Physiol. Ser. C*. 1998. Vol. 120. P. 261–268.

Dare E., Gotz M. E., Zhivotovsky B., Manzo L., Cecatelli S. Antioxidants J811 and 17beta-estradiol protect cerebellar granule cells from methylmercury-induced apoptotic cell death. *J. Neurosci. Res.* 2000. Vol. 62 (4). P. 557–565. doi: 10.1002/1097-4547(20001115)62:4<557::AID-JNR10>3.0.CO;2-9

Enns D. L., Belcastro A. N. Early activation and redistribution of calpain activity in skeletal muscle during hindlimb unweighting and reweighting. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006. Vol. 84. P. 601–609. doi: 10.1139/y06-013

Everaart J. M. Uptake and release of cadmium in various organs of the common mussel *Mytilus edulis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1990. Vol. 45. P. 560–567.

Goll D. E., Thompson V. F., Li H., Wei W., Cong J. The calpain system. *Physiol Rev.* 2003. Vol. 83, no. 3. P. 731–801. doi: 10.1152/physrev.00029.2002

IARC – International Agency for Research on Cancer, Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry, in: International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 58. IARC Scientific Publications, Lyon. 1993. P. 119–237.

Kaur A., Gill K. D. Disruption of neuronal calcium homeostasis after chronic aluminium toxicity in rats. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005. Vol. 96 (2). P. 118–122. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960205.x

Sunila I. Toxicity of copper and cadmium to *Mytilus edulis* L. (Bivalvia) in brackish water. *Ann. Zool. Fennici.* 1981. Vol. 18. P. 213–223.

Veldhuizen-Tsoerkan M. B., Van der Mast C. A., Holwerda D. A. Cadmium-induced changes in mac-

romolecular synthesis at transcriptional and translational level in gill tissue of sea mussels, *Mytilus edulis* L. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C: Comparative Pharmacology.* 1992. Vol. 103 (2). P. 411–417.

Viarengo A. Heavy metals in marine invertebrates: mechanisms of regulation and toxicity at the cellular level. *CRC Crit. Rev. Aquat. Sci.* 1989. Vol. 1. P. 295–317.

Wright D. A. Trace metal and major ion interactions in aquatic animals. *Mar. Pollut. Bull.* 1995. Vol. 31 (1–3). P. 8–18. doi: 10.1016/0025-326X(95)00036-M

Received August 31, 2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Канцерова Надежда Павловна

научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: nkantserova@yandex.ru
тел.: (8142) 571879

Лысенко Людмила Александровна

ведущий научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: l-lysenko@yandex.ru
тел.: (8142) 571879

Бахмет Игорь Николаевич

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: igor.bakhmet@gmail.com
тел.: (8142) 769810

Немова Нина Николаевна

директор, чл.-корр. РАН, д. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: nemova@krc.karelia.ru
тел.: (8142) 783615

CONTRIBUTORS:

Kantserova, Nadezhda

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: nkantserova@yandex.ru
tel.: (8142) 571879

Lysenko, Lyudmila

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: l-lysenko@yandex.ru
tel.: (8142) 571879

Bakhmet, Igor

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: igor.bakhmet@gmail.com
tel.: (8142) 769810

Nemova, Nina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: nemova@krc.karelia.ru
tel.: (8142) 783615