

Рис. 4. Ca²⁺-зависимая протеолитическая активность (ЕА) в различных белковых фракциях экстракта мягкого тела мидии *M. edulis* при действии различных концентраций дизельного топлива, К – контроль, * – отличие от контроля достоверно при $p \leq 0.05$.

Наиболее выраженная активация всех компонентов Ca²⁺-зависимой кальпаиновой системы, и, как следствие, максимальная суммарная активность, наблюдается у мидий при воздействии дизельного топлива в концентрации 17.4 мг/л. Можно предположить, что активация кальпаин-подобных ферментов в тканях мидий, наблюдаемая в данном эксперименте, свидетельствует о компенсаторных изменениях обмена веществ моллюсков, направленных, вероятно, на повышение эффективности утилизации и детоксикации нефтепродуктов. О компенсаторном характере ответной реакции метаболизма мидий при воздействии нефтепродуктов свидетельствуют изменения и других биохимических параметров (Амелина и др., 2006; Bakhmet et al., 2009).

4.2. Внутриклеточные Ca²⁺-зависимые протеиназы мидии *Mytilus edulis* при воздействии солей меди и кадмия

В аквариальном эксперименте исследовали влияние солей тяжелых металлов на экспрессию мРНК и активность внутриклеточных Ca²⁺-зависимых протеиназ в органах мидий. Для исследования были выбраны два металла – кадмий, способный связываться с SH-группами биомолекул (Антонов, 1983) и медь – эссенциальный металл, входящий в состав ферментов, однако, в высоких концентрациях токсичный для организма (Губанов и др., 2008; Моисеенко, 2009). Предварительно акклимированных к лабораторным условиям моллюсков подвергали воздействию растворов хлоридов меди и кадмия следующих концентраций: 5 мкг/л Cu²⁺, 50 мкг/л Cu²⁺, 250 мкг/л Cu²⁺, 10 мкг/л Cd²⁺, 100 мкг/л Cd²⁺, 500 мкг/л Cd²⁺ (концентрация приведена в пересчете на катион) в течение 24 и 72 ч. Контролем служили моллюски, содержащиеся в аквариуме без добавления металлов.

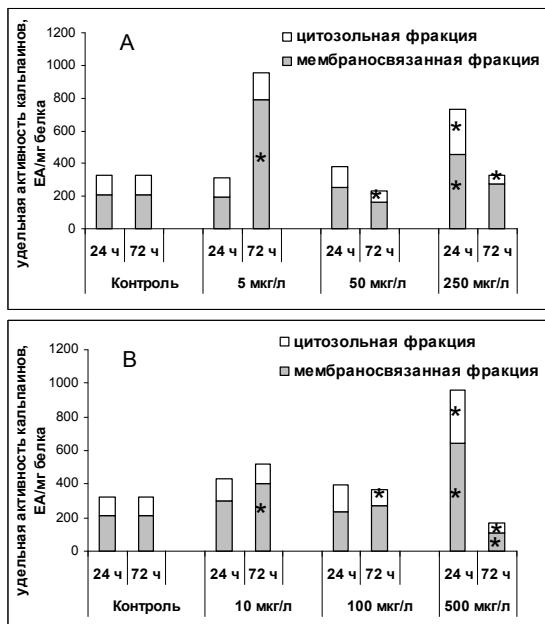


Рис. 5. Удельная активность кальпаинов (ЕА/мг белка) в жабрах *M. edulis* L. при действии различных концентраций меди (А) и кадмия (В) (экспозиция 24 и 72 часа), * – отличие от контроля достоверно при $p \leq 0.05$).

стресс-реакции при действии экстремальных факторов сопровождается повышением активности протеолитических ферментов (Генгин и др., 2000). После 72 ч воздействия меди (50, 250 мкг/л) в жабрах, подверженных максимальной аккумуляции металлов (Челомин, 1998; Андроников и др., 2002), наблюдалось снижение активности Ca^{2+} -зависимых протеиназ по сравнению с контролем. Вероятно, избыток меди в жабрах оказывает влияние на биохимические процессы, в том числе и на протеолитические. После 72 ч воздействия кадмия (100, 500 мкг/л) также наблюдалось снижение активности Ca^{2+} -зависимых протеиназ цитозоля в жабрах мидий по сравнению с контролем. Подавление активности кальпаинов, вероятно, является следствием способности данного металла к ингибированию биомолекул за счет специфичного связывания с их реакционными SH-группами. В гепатопанкреасе мидий при суточном воздействии меди и кадмия активность кальпаинов не изменялась; тогда как через трое суток наблюдались достоверные изменения активности Ca^{2+} -зависимых протеиназ в данном органе. Наблюдаемые различия, вероятно, можно объяснить тем, что к

Активность кальпаинов в жабрах и гепатопанкреасе мидий, подвергнутых воздействию солей меди и кадмия, изменялась в зависимости от природы металла, его концентрации и времени воздействия на организм. Так, по истечении 24 ч воздействия меди (250 мкг/л) и кадмия (500 мкг/л) наблюдался более высокий уровень активности кальпаинов в жабрах по сравнению с контролем (рис. 5 А, В). Вероятно, наблюдаемая активация кальпаинов в жабрах мидий при остром краткосрочном воздействии тяжелых металлов свидетельствует о развитии стресс-реакции. Известно, что становление

этому времени начинается отток металлов от уязвимых тканей (жабры) к тканям, функционально задействованным в аккумуляции, детоксикации и экскреции ксенобиотиков (гепатопанкреас и почки).

Для установления возможных механизмов регуляции активности кальпаинов, оценивали уровень экспрессии гена кальпаин-подобной протеиназы в жабрах и гепатопанкреасе

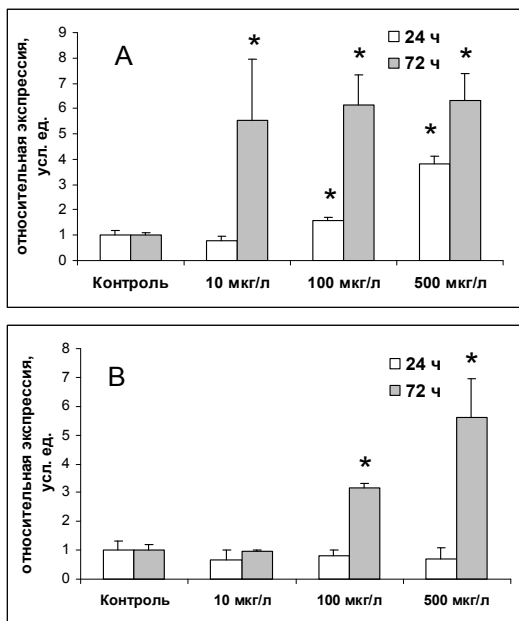


Рис. 6. Относительная экспрессия гена кальпаин-подобной протеиназы в жабрах (А) и гепатопанкреасе (В) мидии *M. edulis*. при действии различных концентраций кадмия (экспозиция 24 ч и 72 ч), * – отличие от контроля достоверно при $p \leq 0.05$.

в наших экспериментах было установлено, что влияние ионов тяжелых металлов приводит к достаточно быстрому и значительному (в отдельных случаях более чем к 6-кратному) увеличению экспрессии гена кальпаин-подобной протеиназы в органах мидий.

Сопоставление данных о количестве мРНК Ca^{2+} -зависимой протеиназы и ее активности показало стабильность обоих показателей в гепатопанкреасе при 24-часовом воздействии металлов и их сочетание увеличение при 72-часовом воздействии, тогда как в жабрах после 72 ч воздействия металлов активность кальпаинов и их экспрессия изменялись

в жабрах и гепатопанкреасе мидий экспериментальных групп. Несмотря на то, что кальпаины – конститутивные ферменты, их нельзя рассматривать как белки «домашнего хозяйства», поскольку экспрессия их генов регулируется (Cottin et al., 1994; Nakashima et al., 2005; Lepage, Bruce, 2008). Содержание транскриптов гена кальпаин-подобной протеиназы в жабрах и гепатопанкреасе мидий было стабильным при 24-часовом воздействии меди, и увеличилось только через 72 часа. При воздействии кадмия в жабрах мидии уровень экспрессии исследуемого гена увеличился по сравнению с контролем уже при 24-часовом воздействии (рис. 6 А), а в гепатопанкреасе – только после 72 часов (рис. 6 В). Таким образом,

разнонаправлено: при повышении количества мРНК активность кальпаинов снижалась. По-видимому, наблюдаемые изменения направлены на поддержание достаточного уровня кальпаинов, обеспечивающего нормальное функционирование клетки: так, при обеднении пула функционально активных кальпаинов за счет блокады их активных центров металлом (кадмием) увеличивается скорость их синтеза *de novo*. Однако сделанные на основании полученных результатов выводы носят в определенной мере гипотетический характер из-за отсутствия данных о количественном содержании кальпаинов. Прямая оценка их уровня оказалась на настоящем этапе исследований невозможной в отсутствие доступных коммерческих антител к указанным белкам.

Для более полной оценки возможных механизмов действия солей тяжелых металлов, растворенных в среде, на кальпаины мидий, в эксперименте *in vitro* была протестирована способность различных катионов (в том числе Cu^{2+} и Cd^{2+}) воздействовать на активность частично очищенного препарата кальпаинов (ионы добавлялись в конечной концентрации 2.5 мМ в составе хлоридов). Относительная активность кальпаинов также была определена при совместном добавлении 2.5 мМ изучаемого катиона и 2.5 мМ Ca^{2+} . Как и ожидалось, Ca^{2+} является наиболее эффективным активатором кальпаинов (Ca^{2+} -индуцируемая активность принята за 100%). Ионы Cu^{2+} также способны активировать фермент, но в значительно меньшей степени, до 24 % от референтного уровня. В присутствии 2.5 мМ Cd^{2+} активность фермента не выявлялась, как и при сочетанном действии Ca^{2+} и Cd^{2+} , что, вероятно, можно объяснить способностью кадмия блокировать SH-группу активного центра фермента.

4.3. Влияние накопления стронция на внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые протеиназы сига *Coregonus lavaretus* из водоемов Мурманской области

Исследована активность внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых протеиназ в тканях сига из водоемов Мурманской обл., различающихся по степени техногенного загрязнения – оз. Нижняя Пиренга (контроль), качество вод которого является удовлетворительным (уровень микроэлементов не превышает предельно допустимые концентрации для рыбохозяйственных водоемов) и оз. Ковдор (опыт), испытывающего загрязнение стронций-содержащими сточными водами Ковдорского горнообогатительного комбината. Установлено, что стронций – наиболее интенсивно аккумулирующийся в тканях рыб тяжелый металл из состава загрязнителей оз. Ковдор (Кашулин, 1999; Королева, 2001). Стронций представляет серьезную опасность для позвоночных из-за его структурного сходства с кальцием, которое обуславливает способность стронция замещать кальций в костной и других тканях (Шведов, 1997; Оноприенко, 2002).

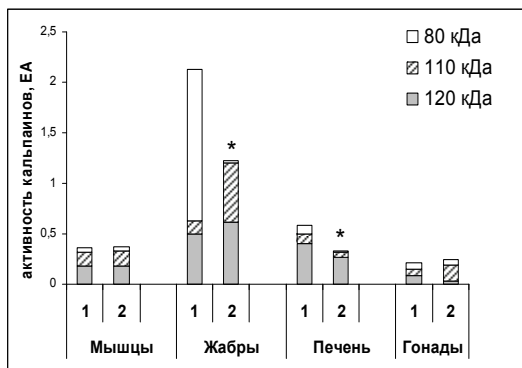


Рис. 7. Ca²⁺-зависимая протеолитическая активность (EA) в тканях самцов сига из оз. Ниж. Пиренга (1 - контроль) и оз. Ковдор (2 - опыт), * – отличие от контроля достоверно при $p \leq 0.05$.

активности кальпаинов. Это может быть связано с барьерной функцией жабр, испытывающих активное первичное токсичное воздействие компонентов среды. Несмотря на подавление суммарной активности Ca²⁺-зависимых протеиназ в жабрах сига из оз. Ковдор, обращает на себя внимание увеличение активности формы кальпаина с молекулярной массой 110 кДа, активируемого нефизиологично высокой миллимолярной концентрацией Ca²⁺, что часто рассматривается как показатель развивающихся патологических перестроек в тканях, вызванных нарушением гомеостаза Ca²⁺ в клетке (Немова, 1996; Johnson, 1990). О нарушениях в метаболизме сига из загрязненного стронцием озера Ковдор свидетельствуют изменения других биохимических параметров (Морозов и др., 2007; Нефедова и др., 2007).

Для объяснения механизма действия катиона Sr²⁺ (основного токсичного компонента водной среды оз. Ковдор) на кальпаины сига, исследовали активность частично очищенного препарата m-кальпаина в присутствии катионов различных металлов, в том числе Sr²⁺. Ca²⁺ наиболее эффективно активирует препарат m-кальпаина (его эффективность принята за 100%). В присутствии 2.5 мМ Sr²⁺ фермент также активируется (до 68% от уровня активности, индуцированной Ca²⁺). Ранее было показано, что Sr²⁺ способен активировать кальпаины, выделенные из тканей других организмов (Ojha et al., 1988; Ladrat et al., 2002; Gaitanaki et al., 2003). Сходная способность катионов Ca²⁺ и Sr²⁺ к активации кальпаинов объясняется их структурным родством, на основании которого они входят в одну группу химических элементов периодической системы. Известно, что повышенная способность Sr²⁺ к аккумуляции в организме обусловлена замещением Ca²⁺ в костной и других тканях (Шведов, 1997; Оноприенко, 2002). Следствием этого является нарушение обмена Ca²⁺ в организме и нарушение Ca²⁺-зависимых регуляторных процессов, что и определяет токсическое действие Sr²⁺.

В жабрах и печени рыб из загрязненного стронцием озера Ковдор наблюдается снижение активности кальпаинов (рис. 7), что можно объяснить вытеснением кальция стронцием из Ca²⁺-связывающих белков, в том числе Ca²⁺-зависимых протеиназ. Наиболее высокие значения активности кальпаинов у рыб из чистого озера обнаружены в жабрах (рис. 7). Для жабр рыб из загрязненного озера характерно наиболее выраженное по сравнению с другими органами подавление

4.4. Внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые протеиназы рыб при минеральном загрязнении водоемов стоками горно-обогатительного комбината

Исследована активность Ca^{2+} -зависимых протеиназ цитозоля у сегов и щук, обитающих в озере Костомукшское – хранилище инфильтрационных вод Костомукшского горнообогатительного комбината (т.н. «хвостохранилище»). Общая минерализация воды хвостохранилища достигает 645 мг/л, концентрация (в мг/л) ионов K^+ составляет 156, Na^+ – 18, Ca^{2+} – 38, Mg^{2+} – 18, Cl^- – 7, HCO_3^- – 122, общего азота – 15, общего фосфора – 0.007-0.012; pH – 7.4-7.5. Главный загрязняющий фактор вод хвостохранилища – высокая минерализация (до 645 мг/л), при этом особенно высоки концентрации ионов K^+ и HCO_3^- . Кроме того, для вод хвостохранилища характерно наличие мелкодисперсной механической взвеси, которая затрудняет дыхание и пищеварение рыб. В качестве контроля были использованы рыбы, выловленные в озере Каменное, характеризующимся высоким качеством воды: низкой минерализацией (9.5 мг/л), низким содержанием органических соединений (общий азот – 0.41 мг/л, общий фосфор – 0.005 мг/л); pH – 5.97-6.49 (Ильмаст, 2010).

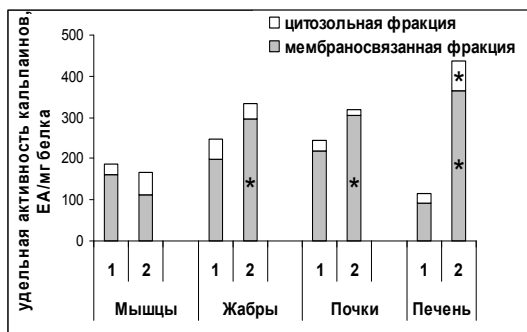


Рис. 8. Удельная активность кальпаинов (ЕА/мг белка) в тканях щуки *E. lucius* из оз. Каменное (1 - контроль) и хвостохранилища Костомукшского ГОКа (2 - опыт), * – отличие от контроля достоверно при $p \leq 0.05$.

дражающим действием минеральной взвеси на эпителий жабр. Эпителий жабр постоянно подвергается воздействию факторов окружающей среды, включая токсичные агенты, и является одним из основных путей проникновения ксенобиотиков в организм гидробионтов (Моисеенко, 2009). Вследствие повреждающего действия мелкодисперсной взвеси развивается дефицит дыхательной функции жабр, который негативно отражается на снабжении кислородом всего организма (Алабастр, Ллойд, 1984). По нашим данным, особенно высокой нагрузке в исследуемых условиях подвержена печень. Повышение активности кальпаинов в почках, основная функция которых заключается в обеспечении водно-солевого

В жабрах, почках и печени щуки (рис. 8), а также в жабрах и печени сига, выловленных в загрязненной зоне, наблюдается более высокий уровень активности кальпаинов мембраносвязанной фракции, чем в контроле. В печени рыб, обитающих в хвостохранилище, также повышена активность кальпаинов цитозольной фракции.

Повышение активности кальпаинов в жабрах рыб, обитающих в хвостохранилище ГОКа, вероятно, объясняется неспецифическим раз-

обмена, может свидетельствовать о развитии адаптационных изменений метаболизма рыб в условиях минерального загрязнения.

Таким образом, результаты, полученные при изучении структурно-функциональных характеристик кальпаинов водных беспозвоночных и рыб в условиях антропогенного загрязнения, позволяют рекомендовать их в качестве дополнительного биохимического критерия для оценки состояния организмов, обитающих в загрязненных водоемах.

ВЫВОДЫ

1. Изученные свойства Ca^{2+} -зависимых протеиназ (чувствительность к Ca^{2+} , нейтральный pH оптимум и чувствительность к ингибиторам протеиназ цистеинового типа) исследованных видов беспозвоночных и рыб свидетельствуют о том, что эти ферменты относятся к цистеиновым протеиназам семейства кальпаинов C2. Их свойства оказались сходными с таковыми у кальпаинов млекопитающих, что указывает на определенную эволюционную консервативность белков данного семейства.

2. Кальпаины исследованных рыб отличаются от кальпаин-подобных протеиназ беспозвоночных особенностями структуры (наличием малой субъединицы) и свойств (меньшей потребностью в Ca^{2+} для активации, большей термостабильностью, нечувствительностью к ингибиторам протеиназ нецистеинового типа). Особенности выявленных характеристик кальпаинов рыб свидетельствуют об усложнении структуры и свойств ферментов и повышении возможностей более тонкой регуляции их активности.

3. Энзиматические свойства и уровень активности Ca^{2+} -зависимых протеиназ цитозоля у исследованных беспозвоночных и рыб являются ткане- и видоспецифичными.

4. Уровень активности внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых протеиназ у изученных беспозвоночных зависит от их филогенетического положения, у более примитивных организмов он выше.

5. Ca^{2+} -зависимые протеиназы участвуют в развитии ответной реакции у беспозвоночных и рыб при воздействии на них тяжелых металлов, компонентов нефти, отходов горно-обогатительного производства. Степень ответной реакции Ca^{2+} -зависимого протеолиза зависит от концентрации, времени воздействия и природы действующего вещества. Активность кальпаинов может изменяться не только на посттрансляционном уровне, но и на уровне экспрессии гена.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

BCA – бычий сывороточный альбумин

ДСН – додецилсульфат натрия

ДЭАЭ-целлюлоза – диэтиламиноэтилцеллюлоза

ПААГ – полиакриламидный гель

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ЭГТА – этиленгликольтетрауксусная кислота

M_r – молекулярная масса

PMSF – фенилметилсульфонилфторид (от англ. phenylmethylsulfonyl fluoride)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах из списка ВАК:

1. Канцерова Н.П., Ушакова Н.В., Лысенко Л.А., Немова Н.Н. Кальций-зависимые протеиназы некоторых беспозвоночных и рыб // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2010. – Т. 46. – № 6. – С. 489 – 494.
2. Немова Н.Н., Лысенко Л.А., Канцерова Н.П. Протеиназы семейства кальпаинов. Структура и функции // Онтогенез. – 2010. – Т. 41. – № 5. – С. 381 – 389.
3. Алтаева Э.Г., Лысенко Л.А., Канцерова Н.П., Немова Н.Н., Шенкман Б.С. Базальный уровень кальция в волокнах камбаловидной мышцы крыс при гравитационной разгрузке. Механизмы его увеличения и роль в активации кальпаинов // Доклады академии наук. – 2010. – Т. 43. – № 1. – С. 138 – 143.

Публикации в других изданиях:

4. Бондарева Л.А., Немова Н.Н., Кяйвяряйнен Е.И., Токарева (Канцерова) Н.П. Внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые протеиназы млекопитающих // Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2008. – № 1. – С. 64 – 84.
5. Лысенко Л.А., Кяйвяряйнен Е.И., Немова Н.Н., Токарева (Канцерова) Н.П. Адаптивный и деструктивный потенциал внутриклеточных Ca^{2+} -активируемых протеиназ // IV съезд Российского общества биохимиков и молекулярных биологов, 11 – 15 мая 2008.: тез. докл. – Новосибирск: Изд-во «Арта», 2008. – С. 154.
6. Лысенко Л.А., Канцерова Н.П., Немова Н.Н. Роль внутриклеточных протеиназ в деструкции мышечной ткани // II съезд физиологов СНГ: 29 – 31 окт. 2008 г.: тез. докл. – Кишинев, 2008. – С. 174.
7. Канцерова Н.П., Лысенко Л.А., Кяйвяряйнен Е.И., Немова Н.Н. Роль внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых протеиназ в развитии соленостных адаптаций // Научное наследие академика Л. А. Орбели. Структурные и функциональные основы эволюции функций, физиологии экстремальных состояний: всерос. конф., 19 – 20 ноября 2008.: тез. докл. – СПб.: ВВМ, 2008. – С. 63 – 64.
8. Kantserova N.P., Lysenko L.A., Nemova N.N. The effect of oil products on intracellular Ca^{2+} -dependent proteases in marine invertebrates // Arctic marine ecosystems in an era of rapid climate change: abstracts of the internat. scient. conf. «Arctic Frontiers», 18 – 23 January 2009. – P. 137.
9. Канцерова Н.П., Лысенко Л.А., Немова Н.Н. Влияние тяжелых металлов на внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые протеиназы беспозвоночных // Актуальные проблемы биологии и экологии: XVI Всерос. молодежн. науч. конф., 6–10 апр. 2009 г.: мат. конф. – Сыктывкар, 2009. – С. 81 – 83.
10. Shenkman B.S., Kachaeva E.V., Altaeva E.G., Lysenko L.A., Kantserova N.P., Nemova N.N. Regulation of calpain activities and ubiquitin-ligase expression in rat soleus during hindlimb unloading // 14-th International Conference Biochemistry of Exercise, 2-4 June, 2009: book of abstracts. - Guelph, Canada. – 2009. – P. 74.
11. Shenkman B.S., Kachaeva E.V., Altaeva E.G., Lysenko L.A., Kantserova N.P., Nemova N.N. Signaling mechanisms, involved in the regulation of proteolysis in rat soleus during gravitational unloading // 17-th IAA Humans in Space Symposium, 7-11 June, 2009, book of abstracts. - Moscow, Russia. – 2009. – P. 118.
12. Канцерова Н.П., Лысенко Л.А., Немова Н.Н. Влияние тяжелых металлов на кальций-зависимую протеолитическую активность в тканях беспозвоночных // IV Российский симпозиум «Белки и пептиды», 23-27 июня 2009 г. – Казань: Изд-во «ФизтехПресс» КФТИ КазНЦ РАН, 2009. – С. 373.

13. Немова Н.Н., Лысенко Л.А., Канцерова Н.П. Ca^{2+} -зависимые протеиназы. Структура, функции, эволюция // IV Российский симпозиум «Белки и пептиды», 23-27 июня 2009 г. – Казань: Изд-во «ФизтехПресс» КФТИ КазНЦ РАН, 2009. – С. 10.
14. Канцерова Н.П., Лысенко Л.А., Немова Н.Н., Осташикова В.В. Влияние ионов тяжелых металлов на внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые протеиназы *Mytilus edulis* L. в экспериментах in vitro и in vivo // Биологические ресурсы Белого моря и внутренних водоемов Европейского Севера: XXVIII междунар. конф., 5 – 8 окт. 2009 г.: мат. конф. – Петрозаводск: Изд-во КарНЦ РАН, 2009. – С. 257 – 261.
15. Атаева Э.Г., Канцерова Н.П. Изменение базального уровня кальция в миоплазме камбаловидной мышцы крыс и эффекты кратковременной гравитационной разгрузки // IX Конференция молодых ученых, специалистов и студентов, посвященная Дню космонавтики, 14 апреля 2010 г.: тез. докл. – Москва, 2010. – С. 14 – 15.
16. Kantserova N. P., Lysenko L. A., Nemova N. N. Effect of Waterborne Copper and Cadmium on Calcium-Dependent Proteases in Blue Mussel, *Mytilus edulis* L. // Balwois – 2010. Conference on water observation and information system for decision support: abstracts of the internat. scient. conf., 25 – 29 May 2010. – P. 700.
17. Немова Н.Н., Лысенко Л.А., Канцерова Н.П. Структура и функции кальций-зависимых протеиназ // XV Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул, 14–18 июня 2010 г.: тез. докл. – Петрозаводск: Изд-во КарНЦ РАН, 2010. – С. 48.
18. Канцерова Н.П., Ушакова Н.В., Лысенко Л.А., Немова Н.Н. Внутриклеточные кальций-зависимые протеолитические ферменты некоторых беспозвоночных и рыб // Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов: III междунар. конф. с элементами школы для молодых ученых, аспирантов и студентов, 22–26 июня 2010 г.: мат. конф. – Петрозаводск: Изд-во КарНЦ РАН, 2010. – С. 73 – 74.
19. Канцерова Н.П., Лысенко Л.А. Влияние нефтепродуктов на кальций-зависимую протеолитическую активность в тканях мидий *Mytilus edulis* L. // Приложение к журналу Весці НАН Беларусі. Сер. біялагічных навук. – 2010. – С. 132 – 135.
20. Лысенко Л.А., Канцерова Н.П., Кяйвяряйнен Е.И., Немова Н.Н., Кашулин Н.А. Влияние Sr^{2+} на внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые протеиназы рыб // Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов. Том 1. Экологическая физиология и биохимия водных организмов. Сборник научных статей – Петрозаводск: Карельский научный центр РАН, 2010. – С. 127 – 136.
21. Канцерова Н.П., Лысенко Л.А., Немова Н.Н. Особенности структуры и свойств внутриклеточных кальцийактивируемых протеиназ у беспозвоночных животных // Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов. Том 1. Экологическая физиология и биохимия водных организмов. Сборник научных статей – Петрозаводск: Карельский научный центр РАН, 2010. – С. 68 – 73.
22. Lysenko L.A., Kantserova N.P., Nemova N.N. Water organisms as a source of proteases and its inhibitors. Calcium-dependent proteases (calpains) // Current problems of physiology and biochemistry of aquatic organisms. Volume II. Arctic and Sub-Arctic biological resources – potential for biotechnology: Collected scientific papers of the first International seminar and PhD workshop (6-9 September 2010, Petrozavodsk, Russia). – Petrozavodsk: Karelian Research Centre RAS, 2010. – P. 57 – 60.
23. Лысенко Л.А., Немова Н.Н., Канцерова Н.П. Протеолитическая регуляция биологических процессов // Петрозаводск, КНЦ РАН. – 2010. – 312 с.

Формат 60x84 $\frac{1}{16}$ Бумага офсетная. Гарнитура «Times».
Уч.-изд. л. 1,2. Усл. печ. л. 1,3. Подписано в печать 16.02.11.
Тираж 100 экз. Изд. № 177. Заказ № 935.

Карельский научный центр РАН
Редакционно-издательский отдел
185003, Петрозаводск, пр. А. Невского, 50