Федеральное государственное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»
Биотехнологический факультет

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. декана биотехнологического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова,
академик РАН

_____(А.И. Мирошников)
«___» _____2022 г.

ПРОГРАММА ГОСУДАРСТВЕННОГО ЭКЗАМЕНА

НАПРАВЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ **06.04.01 «БИОЛОГИЯ»**
МАГИСТРАТУРА «МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ»

Москва
2022

Биоинформатика и компьютерные технологии

Гомологическое моделирование белковых структур – актуальность и примеры модельных белковых структур. Банки данных белковых структур и последовательностей PDB и UNIPROT и содержащейся в этих банках информация.

Экспериментальные методы расшифровки белковых структур - рентгеноструктурный анализ, метод многомерного ядерного магнитного резонанса, низкотемпературная электронная микроскопия. Структурно-консервативные участки в структуре белков и методы их определения.

Математические методы построения выравниваний белковых последовательностей (матрицы стоимости замены аминокислотных остатков, метод динамического программирования для нахождения оптимального парного выравнивания белковых последовательностей, проверка значимости парного выравнивания) и алгоритмы поиска гомологов по базам данных белковых последовательностей на примере методов FASTA и BLAST.

Стратегия и детали гомологического моделирования третичной структуры белков и нуклеиновых кислот. Регуляризации полученных модельных структур белков - молекулярная механика и динамика. Встраивание простетических групп и моделирование четвертичной структуры белковой молекулы. Методы оценки правдоподобности построенной белковой структуры и сферы применимости модельной структуры. Методы моделирования третичной структуры нуклеиновых кислот.

Методы молекулярной механики и динамики, понятие силового поля. Физический смысл членов составляющих потенциальную энергию молекулы. Способы расчета параметров для молекулярной динамики. Расчет частичных зарядов по схемам resp, CHLPG, рекомендуемые квантово-механические методы. Молекулярная динамика, интегратор. Алгоритмы контроля температуры и давления. Этапы подготовки системы к молекулярной динамике. Расчет удаленных электростатических и Ван-Дер-Ваальсльсовых взаимодействий. Учёт поляризации растворителя (PME, reaction-field shift). Информация, получаемая из анализа траекторий, и методы обработки траекторий. Ограничения метода молекулярной динамики. Самосборка бислоя. Управляемая симуляция молекулярной динамик. Полноатомные симуляции молекулярной динамики как способ предсказания структур небольших НК.

Метод обмена репликами. Основные проблемы. Загрубленное (Coarse grained) описание НК и применение к моделированию структур больших НК, как в свободном состоянии, так и в связанном с другими биополимерами.

Современные методы классификации последовательностей и пространственных структур белков (структурные и последовательные домены белков, базы данных PFAM, SCOP, CATH) и подходы к построению множественных выравниваний белковых последовательностей с использованием метода скрытых Марковских моделей. de novo предсказание структуры белковых молекул. Развитие методов предсказания структуры белков по их первичной последовательности.

Методы генной инженерии

Строение ДНК. Организация и размеры генома прокариот и эукариот**.**

Ферменты модификации ДНК и РНК: полимеразы, обратные транскриптазы, нуклеазы и рестриктазы, лигазы, полинуклеотидкиназы. Анализ фрагментов ДНК с помощью электрофореза.

ДНК-зонды. Размеры, способы получения. Оптимизация структуры ДНК-зондов, получаемых на основе аминокислотной последовательности. Метки, используемые для детекции ДНК зондов. Саузерн и Нозерн-блот анализ.

Клонирование генов. Получение геномных. и к-ДНК_ библиотек. Вектора, используемые для создания геномных и кДНК библиотек. Методы скриннига.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Принцип ПЦР. Требования к ферментам, используемым в ПЦР. Выбор праймеров и оптимизация условий ПЦР. Области применения ПЦР.

Секвенирование ДНК. Принципы методов химического и ферментативного секвенирования. Требования к ферментам, используемым для секвенирования. Подходы и стратегия, используемые при секвенировании по Сэнгеру. Секвенирование с помощью радиоактивных и нера-диоактивных меток.

Мутагенез. Направленный и неупорядоченный мутагенез. Принципы и подходы, используемые для повышения эффективности направленного мутагенеза.

Экспрессия рекомбинантных белков в E.coli. Промоторы, терминаторы транскрипции. Роль рибосомсвязывающего участка в трансляции мРНК.

Химические основы биологических процессов

Жизнь с точки зрения химика. Основные типы биополимеров и их функции. Структура белка. Четыре уровня организации структуры белка. Конформация белка. Конформационные переходы. Поверхность белковых молекул. Образование супрамолекулярных комплексов. Структура и функции биологических мембран. Транспорт молекул через биологические мембраны. Калиевые каналы. Бактериородопсин как протонная помпа. Строение и механизм работы АТР-синтетазы

Структура ДНК. Структура и функция РНК. Репликация ДНК. Транскрипция. Генетический код. Биосинтез белка.

Плазмиды и вирусы. Регуляция транскрипции генов. Генетическая инженерия. Рекомбинантные ДНК. Структура генов эукариот. Сплайсинг. Полимеразная цепная реакция.

Вирусы. ВИЧ. Рак как нарушение системы передачи сигнала. Системы передачи сигналов в клетку.

Ферменты как природные катализаторы. Основные отличия ферментативного катализа от традиционного химического. Ферменты в химии. Источники ферментов. Нахождение ферментов в природных объектах, локализация ферментов в клетке. Биосинтез ферментов. Посттрансляционная модификация. Сборка ферментов. Кофакторы и простетические группы.

Методы выделения биополимеров: особенности и трудности. Методы фракционирования белков. Хроматография, электрофорез и изоэлектрическая фокусировка. Критерии чистоты ферментных препаратов

Энергия и силы в биосистемах. Взаимодействия в белковой молекуле: ковалентные, водородные связи, гидрофобные и электростатические взаимодействия. Уровни структурной организации белков: первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры, понятие о сверхвторичных структурах и доменах. Стабильность белков (ферментов). Денатурация и инактивация. Принципы стабилизации ферментов

Химическая модификация белков (ферментов). Виды ферментных препаратов. Классификация ферментов.

Стационарная кинетика ферментативных реакций. Кинетические схемы Михаэлиса и Анри, их дискриминация. Методы обработки экспериментальных данных. Трехстадийная схема ферментативного катализа. Константы скорости в элементарных стадиях ферментативного катализа. Лимитирующие стадии ферментативных реакций. Ингибирование ферментов. Обратимые и необратимые ингибиторы. Основы ингибиторного анализа.

Влияние pH на скорость ферментативной реакции, pH-зависимости кинетических параметров. Температурные зависимости скоростей ферментативных реакций. Термоинактивация ферментов.

Активные центры ферментов. Каталитические и сорбционные подцентры ферментов. Основные структурные элементы. Специфичность и эффективность ферментативного катализа. Физикохимические причины ускорения ферментативных реакций. Эффекты сближения и ориентации, усиление реакционной способности в ансамблях функциональных групп, эффекты среды. Теории ферментативного катализа. Общий кислотно-основной катализ в механизме действия ферментов. Промежуточные соединения в ферментативном катализе. Активные центры ферментов и механизмы катализируемых реакций. Понятия о химических механизмах действия α-химотрипсина, трипсина, эластазы, папаина, пепсина, лизоцима, карбоксипептидазы, рибонуклеазы, карбоангидразы.

Прикладная энзимология, основные направления развития и области практического использования ферментов. Биоконверсия вещества и энергии. Иммобилизованные биокатализаторы. Носители и методы иммобилизации. Основные характеристики иммобилизованных ферментов. Использование ферментов в химическом синтезе. Принципы конструирования реакционных систем. Использование ферментов в химическом анализе и медицинской диагностике. Иммуноферментный анализ. Биолюминесцентный анализ. Биосенсоры.

Ферменты в медицине. Лекарственные препараты на основе ферментов и их регуляторов. Основные мишени действия лекарственных препаратов. Ферменты антибактериального действия. Особенности строения клеточной стенки бактерий. Нестероидные противовоспалительные препараты.

Аналитические методы в биотехнологии

Аналитическая спектроскопия (ЯМР, флуоресцентная и др.). Технология нанодроп.

Масс-спектрометрия.

Хроматография.

Капиллярный электрофорез.

Высокоскоростные лабораторные методы забора и разделения проб, аликвотирования, качественного и количественного анализа.

Быстрое типирование и расшифровка последовательности биомакромолекул.

Биосенсорные технологии (основные типы детекторов и элементов «селекторов»).

Флуоресцентрные зонды, «квантовые точки». Хемолюминесценция.

Клиническая биохимия, экологический мониторинг (традиционные методы, автоматизация анализа, миниатюризация анализа, концепции «лаборатория на чипе» и «у постели больного»).

Традиционные методы иммуноанализа. Новые платформы иммуноанализа (тестовые полоски, иммуночипы).

Методы ПЦР (традиционные подходы, on line ПЦР, ПЦР на чипе).

Биочипы (МАГИК-чип (Матрица Гель-Иммобилизованных Компонентов на микрочипе), биочипы на основе жидких кристаллов ДНК, анализ на основе аптамерной ДНК, «клетка на чипе», «лаборатория на чипе»).

Конфокальная микроскопия.

Сканирующая зондовая микроскопия.

Микрофлюидные технологии.

Методы анализа сложных смесей («биоэлектронный нос», «биоэлектронный язык», нейросетевые алгоритмы, кластерный анализ).

Концепция «лаборатория на чипе»

Нанобиоэлектроника и биомолекулярная электроника

Технология нанодроп

Химические основы биологических процессов

Спецпрактикум по молекулярной биотехнологии

Ингибирование. Классификация эффекторов по механизму действия и кинетическим проявлениям в ферментативных реакциях. Обратимые и необратимые ингибиторы. Задачи, решаемые с использованием ингибиторов различного типа. Двухкомпонентное ингибирование. Основы анализа топографии активных центров ферментов. Некинетические методы определения числа центров связывания эффекторов с белками и их характеристик (сродства). Ингибирование и активация субстратом. Ингибирование продуктом

Основы микробиологии и генной инженерии. Основные методы работы с микроорганизмами. Стерилизация посуды и сред для культивирования. Выращивание бактерий (E. coli) на жидкой и агаризованной средах. Определение численности бактерии.

Основные представления о клонировании генов. Идентификация рекомбинантных клонов, обладающих целлюлолитической активностью. Выделение плазмидной ДНК. Рестрикционный анализ ДНК. Электрофорез в агарозном геле. Определение целлюлолитической активности в клеточных экстрактах.

Фотолюминисценция. Фотофизика процессов фотолюминесценции.Диаграмма энергетических уровней (флуоресценция, фосфоресценция, замедленная флуоресценция), кинетика затухания фотолюминесценции, возбуждение и эмиссия, релаксация растворителя, процессы тушения фотолюминесценции, перенос протона в возбужденном состоянии, ферстеровский перенос энергии, поляризация флуоресценции, фотолюминесценция биологических объектов, аминокислоты, НАДН, флавины, порфирины, хлорофиллы, люциферины, зеленый белок, фикобиллипротеины

Стабильность белков. Структурные уровни организации белков: аминокислота, пептидная связь, первичная и вторичная структура, домены, третичная и четвертичная структура. Полиферментные комплексы. Конформация белка. Методы изучения структуры белков. Синтез и самоорганизация белковых молекул. Биосинтез (репликация-транскрипция-трансляция), химический и клеточный синтез. Термодинамический и кинетический КОНТРОЛЬ сворачивания белков, посттрасляционная модификация и ПРОЦЕССИНГ. Генетическая инженерия и сайт-направленный мутагенез. Стабильность белковой молекулы. Силы, поддерживающие нативную, конформацию фермента. Денатурация и инактивация Фермента. Денатурация как процесс нарушения структуры белка. Кооперативный характер денатурации. Взаимосвязь термодинами-ческих параметров денатурации и способы их определения. Молекулярные механизмы термоинактивации ферментов и методы их установления. Обратимая и необратимая инактивация (конформационный, агрегационный, химические механизмы). Влияние низкомолекулярных веществ на конформацию и стабильность Фермента (соли: электростатические и специфические взаимодействия, РЯДГоффмейстера. Денатуранты, органические растворители, поверхностно-активные

вещества). Влияние pH. Методы стабилизации Ферментов. Химическая модификация, генноинженерные подходы. Химические и Физические методы иммобилизации. Адсорбционная и ковалентная иммобилизация. Носители, методы их активации. Иммобилизация Ферментов путем включения в гель. Использование полупроницаемых мембран, систем двухфазного типа. Кинетико-термодинамические закономерности катализа иммобилизованными ферментами (диффузионные ограничения, стерические Факторы).

Выделение и очистка белков. Источники ферментов и их специфика. Принципы выбора источника для выделения требуемого фермента. Внутриклеточные, мембранные и секретируемые ферменты. Гомогенизация биоматериала: приемы и оборудование. Приготовление грубых экстрактов. Основные лабораторные приемы, используемые при очистке ферментов. Фильтрование, центрифугирование, диализ, гель- и ультрафильтрация, лиофилизация. Аналитические методы, используемые при определении концентрации белков в растворе. Разделение белков путем осаждения. Изоэлектрическое осаждение, высаливание, осаждение органическими растворителями. Денатурация балластных белков под действием температуры, органических растворителей и путем изменения pH.

Хроматография. Основные принципы и элементы теории элюции. Матрицы для хроматографии. Виды хроматографической элюции. Матрицы для хроматографии. Хроматография высокого давления. Методы детектирования.

Ионообменная хроматография. Основные принципы. Сильные и слабые ионообменники. Факторы среды и свойства белков, влияющие на эффективность разделения. Изократическая и градиентная элюция.

Гель-проникающая (эксклюзионная) хроматография. Разделение макромолекул и обессоливание белков. Требования к проведению хроматографического процесса. Факторы, мешающие проведению качественного разделения. Определение параметров колонки. Определение молекулярной массы белков.

Гидрофобная хроматография. Основные принципы. Свойства функциональных групп носителей для гидрофобной хроматографии. Влияние температуры и значения pH на гидрофобные взаимодействия. Ослабление гидрофобных взаимодействий и элюирование.

Аффинная хроматография. Основные принципы. Эффективность очистки. Групповая аффинность.

Электрофоретические методы. Препаративный и аналитический электрофорез. Нативный электрофорез и электрофорез в присутствии детергентов. Определение степени гомогенности и молекулярной массы. Изоэлектрофокусирование. Основные принципы и области применения. Изотахофорез.

Методы седиментационного анализа. Скоростная и равновесная седиментация.

Очистка и выделение ферментов при помощи высокоэффективной белковой хроматографии и проведения белкового электрофореза в денатурирующих условиях.

Проведение электрофореза белков в присутствии додецилсульфата натрия (электрофорез в денатурирующих условиях).

Измерение ферментативных активностей. Подбор разбавлений растворов ферментов. Определение фона фермента и субстрата. Расчет активности ферментов.

Введение в масс-спектрометрию биомолекул, основные понятия (молекулярный ион, базовый пик, относительная интенсивность, разрешение).

Составные части масс-спектрометра. Источники ввода и ионизации образца, границы применения. Электронная и химическая ионизация, основные принципы. Электроспрей. MALDI, основные принципы, типы матриц. Масс-анализаторы: квадруполь, ионная ловушка,

времяпролетный, ячейка ион-циклотронного резонанса. Разрешение и диапазон m/z. Тандемные / гибридные системы. Варианты сопряжения источника ионов и масс-анализатора.

Протеомные исследования. Разделение белков хроматографическими и электрокинетическими методами. Специфичность протеаз, получение пептидов. Идентификация белка по пептидному отпечатку.

Принципы дефрагментации пептидов. Установление первичной последовательности по масс-спектрометрическим данным.

Клеточная биотехнология

Введение в биотехнологию, история. История биотехнологии. Отличие клеточной биотехнологии от других разделов биотехнологии.

Структурная организация и общие свойства молекул адгезии. Номенклатура и классификация адгезивных молекул (кадгерины, иммуноглобулины, селектины, интегрины). Особенности структуры молекул адгезии. Рецепторы молекул адгезии. Роль каждого класса молекул адгезии в биологических процессах. Методы измерения адгезивных свойств молекул. Локализация молекул адгезии в тканях. Основные механизмы клеточной адгезии. Компоненты внеклеточного матрикса (коллагены, эластины, гликопротеины и протеогликаны). Белки внеклеточного матрикса (фибронектин, ламинин, секретируемые протеазы - металлопротеазы и их ингибиторы, ростовые факторы, гликозилфосфатидилинозитол – якорные белки (GPI-белки). Взаимодействие цитокинов с внеклеточным матриксом.

Клеточные культуры, стволовые клетки, методы биотестирования. Адгезиометрические методы исследования. Метод клеточной агрегации и суспензионное культивирование клеток. Адгезиометрический метод, основанный на исследовании вязкоупругих свойств ткани. Монослойное клеточное культивирование. Мезенхимные стволовые клетки, их локализация и роль в организме. Эмбриональные стволовые клетки. Использование мезенхимных и эмбриональных стволовых клеток в биотехнологии. Методы культивирования и наращивания стволовых клеток. Методы идентификации стволовых клеток.

Генетическая инженерия, способы доставки генетических конструкций в клетки. Этапы генно-инженерных работ. Создание генетической конструкции. Методы введения чужеродной ДНК в клетки-мишени и ткани (трансфекция, микроинъекция, бомбардирование микрочастицами, липофекция, трансфекция, электропорация).

Органотипическое культивирование роллерное и на подложке. Органотипическое культивирование. Методы органотипического культивирования тканей для решения различных задач биотехнологии. Органотипическое культивирование тканей, как наиболее близкий метод к условиям in vivo. Стационарное органотипическое культивирование на подложке для исследования процессов жизнеспособности и адгезии клеток. Роллерное органотипическое культивирование тканей, для исследования процессов дедифференцировки, пролиферации и накопления малодифференцированных клеток. Органотипическое культивирование фрагментов сетчатки, заднего отдела глаза позвоночных. Стационарное клуьтивирование изолированных хрусталиков глаз позвоночных. Роллерное культивирование фрагментов печени, конечностей, семенников, яичников, простаты, роговицы позвоночных животных. Индукция патологических процессов на моделях органотипического культивирования тканей в условиях in vitro.

Методы выделения и очистки белков, определение их физико-химических свойств. Методы определения первичной структуры белковых молекул (метод Эдмана, с использованием пептидаз и др.). Методы определения молекулярной массы белков (Электрофорез белков в ПААГ). Методы определения изоэлектрической точки белков (Изоэлектрическое фокусирование). Методы определения вторичной структуры белков (круговой дихроизм). Разделение белков с помощью нормально-фазовой и обращенно-фазовой хроматографии (ионообменная, аффинная и др.). Масс-спектрометрические методы исследования молекул . Методы выделения и очистки белков (диализ, центрифугирование, осаждение белков). Определение концентрации белка различными спектофотометрическими и колориметрическими методами. Определение аминокислотного и углеводного состава белковых молекул и гликопротеинов. Методы получения антител. Иммуноферментный анализ ELISA.

Применение клеточной биотехнологии в сельском хозяйстве и медицине. Трансплантация эмбрионов, криоконсервирование. Применение клонирования и метода создания химер у животных. Определение хозяйственно-полезных признаков у продуктивных животных. Суперовуляция, подсадка эмбрионов с определением пола зародыша и формирование высокопродуктивного поголовья. Криоконсервация спермы, яйцеклеток, стволовых клеток и эмбрионов. Методы криоконсервации и разморозки.

Медицинская биотехнология

Основы медицинской биотехнологии. Определение и основные сферы медицинской биотехнологии. История вопроса. 4 периода становления и развития биотехнологии (эмпирический, этиологический, биотехнический и генотехнический). Перспективы развития медицинской биотехнологии. Основные группы лекарственных средств и фармацевтических субстанций, получаемые биотехнологическими методами.

Основные этапы разработки лекарственного препарата. Разработка концепции исследования и открытие активной субстанции. Работа научно-исследовательских отделов биотехнологических и фармацевтических компаний. Доклинические исследования. Клинические исследования. Регистрация, вывод препарата на рынок и его продажа. Уровни прохождения разработки препарата. Новые препараты и дженерики. Эффективность и безопасность лекарственных препаратов.

Особенности GLP, GMP и отличие от ISO для биотехнологического производства. Требования по работе отдела контроля качества. Требования к персоналу, оборудованию и другая нормативная документация. Требования к биотехнологическому производству лекарственных средств по GMP.

Вопросы интеллектуальной собственности необходимые для медицинской биотехнологии. Патентование промышленной собственности (оформление патентов на изобретение лекарственных средств). Оформление товарных знаков на лекарственные средства. Фирменное наименование предприятий, выпускающих лекарственные средства.

Правила лабораторной практики в РФ. Система GLP. Доклинические исследования лекарственных средств. Специфическая активность препаратов. Исследования на острую, хроническую токсичность, безопасность, канцерогенное, мутагенное, аллергенное

Федеральный закон о лекарственных средствах. Общие положения. Определения основные. Государственное регулирование отношений в сфере обращения лекарственных средств. Государственная система контроля качества, эффективности, безопасности

лекарственных средств. Лицензирование производства лекарственных средств. Государственная регистрация лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств. Торговля лекарственными средствами.

Организация биотехнологического производства. Подготовка помещения и оборудования для биотехнологического производства по системе GMP. Технические и промышленные регламенты, стандарты. Общая схема технологического процесса. Последовательность технологических операций. Биореакторы (разные типы конструкций, процесс ферментации, технологии выращивания микроорганизмов, фазы). Классификация питательных сред. Методологические подходы к выделению и очистке биологически активных веществ. Методы выделения и концентрирования. Хроматографические методы, электрофорез. Сушка биотехнологической и фармацевтической продукции.

Биотехнологические аспекты прикладной биохимии

Основы прикладной биохимии. Определение и основные сферы прикладной биохимии в биотехнологии. Общие принципы биохимического исследования. Подходы к биохимическому исследованию. Исследования на уровне целого организма. Исследование изолированных органов и тканей. Культуры тканей и клеток. Приготовление срезов органов и тканей. Фракционирование клеток.

Основные валидационные характеристики. Специфичность, идентификация, количественное определение, линейность методики, диапазон применения методики, правильность, прецизионность, предел обнаружения, предел количественного определения, робастность, проверка пригодности системы,

Инструментальные методы испытаний по отдельным показателям качества. Определение подлинности лекарственных средств с помощью ИК-спектроскопии. Фармацевтический анализ. Методы спектроскопии комбинационного светорассеяния. Методы ЯМР-спектроскопии.

Количественное определение веществ. Атомно-абсорбционная спектрометрия. Титриметрический анализ. Хроматографическое оборудование для определения примесей органических веществ. Капиллярный электрофорез и его использование в фармацевтическом анализе.

Основные методы анализа веществ. Общие реакции на подлинность. Определение окраски жидкостей. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. Биологические методы контроля качества лекарственных средств. Методы микробиологического контроля лекарственных средств.

Биохимические основы диагностики заболеваний. Биохимические основы экологического мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. А Леск Введение в биоинформатику. Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. - 318 с.
2. Х.Д.Хёльтье, В. Зиппль, Д. Роньян, Г. Фолькерс Молекулярное моделирование (теория и практика) М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.- 318 с:
3. М.В. Волькенштейн Биофизика. Москва, «Наука», 1981, с.575.
4. С.Д. Варфоломеев Химическая Энзимология. Москва, «Академия», 2005, с. 472.
5. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия. В 3х томах. «Мир», 1984 г, т.2.
6. Страйер Л. Биохимия. В 3х томах, «Мир», 1984 г.
7. Маниатис, Т., Сэмбрук, Дж., Фритч, Е. Молекуляррное клонирование. Москва, Мир 1984.
8. Альберте, Б., Брей, Д., Льюис, Д. Молекулярная Биология Клетки. Т.1. Москва, Мир 1994.
9. Leningher A.L., Nelson D.L., Cox M.M. Principles of Biochemistry (2nd ed.). Worth Publishers, 1993.
10. Я. Кольман, К.Г. Рём. Наглядная биохимия. М., Мир, 2004.
11. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. М., Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1999.
12. И.В.Березин, К.Мартинек «Основы физической химии ферментативного катализа», М.: Высшая Школа, 1977
13. Э.Фёршт «Структура и механизм действия ферментов», М.: Мир, 1980
14. И..В.Березин, Н.Л.Клячко,А.В.Левашов и др. "Иммобилизованные ферменты" (Биотехнология. Кн.7), М.: Высшая Школа, 1987