НАУКА ЗА РУБЕЖОМ

Июль, 2021 (№ 100)

ВЛИЯНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЙ
НА РАЗВИТИЕ

Наука за рубежом

№ 100, июль 2021

Ежемесячное аналитическое обозрение
Издается с 2011 г., индексируется в РИНЦ
Электронное издание:

www.issras.ru/global_science_review

DOI: <https://dx.doi.org/10.37437/2222517X-2021-100-5-1-58>

Редакционная коллегия:

Л. К. Пипия (руководитель проекта), В. С. Дорогокупец,
О. Е. Осипова, Н. В. Шашкова, В. А. Хохлова

Рубрики: **«Биотехнологии и генетика. Сельское хозяйство, пищевая и химическая промышленность», «Социальные и экономические науки и статистика»**

Авторы выпуска: **Л. К. Пипия, В. С. Дорогокупец**

Перевод: **В. С. Дорогокупец**

Выпускающее подразделение: **Сектор анализа зарубежной науки**

Редактор О. Е. Осипова

Компьютерная верстка: Н. В. Шашкова

Художник А. Н. Горностаева

Размещение в сети Интернет: К. В. Никитин, Н. В. Шашкова

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
1. Оценка влияния изобретений лауреатов премии Лемельсона – MIT	7
2. Герберт Бойер и Стэнли Коэн: технология рекомбинантной ДНК	16
3. Лерой Худ: секвенсор ДНК и современные научные инструменты	26
4. Каролин Бертоцци: гликонаука и биоортогональная химия	38
ПРИЛОЖЕНИЕ	48
Рис. 1. Логическая модель использования изобретения	48
Рис. 2. Пути распространения изобретений	48
Рис. 3. Распределение патентов, зарегистрированных лауреатами премии Лемельсона – MIT, по технологическим секторам	49
Рис. 4. Распределение патентов Худа по отраслям	49
Рис. 5. Пример общей биоортогональной реакции, $X+Y \rightarrow X-Y$	50
Рис. 6. Иллюстрация типичной биоортогональной реакции, $X+Y \rightarrow X-Y$ как пример «биоортогональной ручки»	50
Рис. 7. Научные публикации по биоортогональной химии	51
Табл. 1. Лауреаты премии Лемельсона – MIT по отраслям промышленности	51

Табл. 2. Суммарные показатели научного воздействия изобретений лауреатов премии Лемельсона – MIT: 1955–2020	52
Табл. 3. Публикации лауреатов премии Лемельсона – MIT в журналах	52
Табл. 4. Патенты, прямые ссылки и цитирующие организации	53
Табл. 5. Основные препараты, выпускаемые компанией Genentech	54
Табл. 6. Крупнейшие лицензиаты патентов Бойера и Коэна	55
Табл. 7. Основные лекарства, выпускаемые компанией Amgen	56

В юбилейном 100-м выпуске «Науки за рубежом» представлен обзор подготовленного сотрудниками RAND Corporation доклада о влиянии признанных научных изобретений на траектории развития научных исследований, инноваций, появление новых областей знания и производства, создание новых рыночных ниш и бизнесов. Исследователи RAND оценили соответствующее влияние 26 изобретателей – лауреатов премии Лемельсона, присужденной им в Массачусетском технологическом институте.

Подробному анализу в докладе подверглась научная, изобретательская и предпринимательская деятельность четырех лауреатов премии Джерома Лемельсона. Это – Герберт Бойер и Стэнли Коэн, создавшие технологию рекомбинантной ДНК, Лерой Худ, ставший отцом и главным действующим лицом проекта «Геном человека», и Каролин Бертоцци, положившая начало биоортогональной химии.

Успех этих ученых также показывает, что важным игроком на пути внедрения новых научных достижений являются крупные транснациональные компании, которые пристально следят за тем, что происходит в академических лабораториях и независимых стартапах, и с готовностью инвестируют средства в те результаты, которые считают наиболее перспективными для создания новых рынков высокотехнологичной продукции.

Введение

Учреждение премии Лемельсона – Массачусетского технологического института (MIT) стало одной из самых выдающихся попыток признания и поощрения изобретений, а лауреаты премии Lemelson – MIT Prize (далее: премия Лемельсона – MIT) по праву считаются избранной группой выдающихся изобретателей [1]. Премия в размере 500 тыс. долл. США – крупнейшая денежная премия за изобретения, присуждаемая в США. Денежные средства для нее были выделены изобретателем Джеромом Лемельсоном и переданы в распоряжение Массачусетского технологического института. Фонд Лемельсона был основан Джеромом и Доротой Лемельсон в 1992 г. с целью поощрения будущих поколений изобретателей, стремящихся сделать этот мир лучше. Джером Лемельсон был

одним из самых плодовитых независимых изобретателей в США, на его счету более 600 патентов.

Премия Лемельсона – MIT была учреждена для признания высокоэффективных и многообещающих изобретателей, которые разработали и запатентовали продукцию или технологии, обладающие значительным потенциалом для массового применения и приносящие социальную пользу. Премия вручалась ежегодно с 1995 по 2019 г., в общей сложности ее удостоились 26 человек (ежегодно по одному победителю, исключение составили Герберт Бойер и Стэнли Коэн, разделившие награду в 1996 г.). В 2019 г. присуждение премии было приостановлено, а средства направлены на поощрение молодых изобретателей, и в том числе на внедрение изобретений в школьное и высшее образование.

Изобретения лауреатов премии Лемельсона – MIT охватывают множество дисциплин и секторов, таких как здравоохранение, техника и технологии, энергетика, производство и многие другие. В табл. 1 обобщен вклад лауреатов премии в соответствии с Североамериканской системой отраслевой классификации (NAICS)¹. Из нее следует, что наиболее представительным сектором по количеству призеров являются нанотехнологии, в нем фигурируют восемь лауреатов. За ним следуют сектора биотехнологий (не включает нанобиотехнологии), производство компьютеров и периферийного оборудования, медицинских устройств, а также полупроводников и электронных устройств.

Почти половина лауреатов премии Лемельсона – MIT работали над изобретениями в области физических, инженерных и биологических наук. Однако область применения этих изобретений намного шире, чем предполагают данные категории. Изобретения лауреатов премии включают в себя электронные устройства для облегчения чтения и общения, устойчивые системы хранения энергии, а также вычислительные процессы и программы (включая технологии с открытым исходным кодом). Кроме

¹ The North American Industry Classification System (NAICS), или Североамериканская система отраслевой классификации, – это система отраслевой классификации, разработанная в рамках партнерства между США, Мексикой и Канадой. Благодаря ей обеспечивается сопоставимость статистических данных по всем видам деловой активности в Северной Америке. Компании классифицируются и разделяются на отрасли, которые определяются одинаковыми или похожими производственными процессами.

того, предоставляя обществу новые инструменты, устройства, процессы и лекарства, лауреаты премии вносят значительный вклад в развитие науки.

1. Оценка влияния изобретений лауреатов премии Лемельсона – MIT

Изобретения иногда действительно начинаются со случайного озарения, но вместе с тем они часто являются результатом стратегических и организованных усилий по разработке потенциальных решений для выявленных социальных потребностей. Университеты, предприятия, венчурные компании и другие организации играют определенную роль в разработке изобретений. После того как был разработан новый инструмент, продукт или процесс, уступку и передачу прав собственности на изобретение регулируют различные правовые механизмы.

Существует много путей, чтобы провести изобретение от первоначального этапа создания до выпуска нового продукта, который может послужить на благо общества. Логическая модель, иллюстрирующая путь от изобретения до получения конечной выгоды от применения изобретения, представлена на рис. 1.

После создания пробного макета или образца изобретения подключаются очень важные на этом этапе организации-исполнители. Если изобретение представляет собой физический объект, предназначенный для массового потребления, то потребуются его массовое тиражирование. Для поддержки электронных изобретений может возникнуть необходимость в создании или улучшении физической и виртуальной инфраструктуры для обеспечения их более широкого использования. В любом случае изобретение необходимо будет распространять и продавать или изыскивать иные пути для доставки его потенциальным пользователям. Хотя изобретатели могут играть ключевую роль в продвижении своих изобретений, функции дизайна, производства и распространения обычно выполняются новыми или уже существующими организациями, не обязательно возглавляемыми самими изобретателями. Производство и продажа продукции часто переходит в ведение компании. В некоторых случаях в первоначальной разработке изобретения вплоть до этапа передачи прав на производство другой организации участвуют университеты или инкубаторы.

Еще одна модель, способствующая широкому распространению изобретения, основывается на технологиях с открытым исходным кодом, в которых ключевая роль отводится некоммерческим организациям, краудсорсингу и волонтерам. Для превращения изобретения в продаваемый продукт можно использовать множество различных моделей, поэтому термин «внедряющая организация» подразумевает под собой множество вариантов.

Организации-исполнители помогают связать изобретения с бенефициарами. В некоторых случаях организация может предоставить изобретение непосредственно конечным бенефициарам, т. е. отдельным лицам, которые используют продукт для улучшения своего здоровья или общего благосостояния (модель «бизнес – потребитель»). В иных случаях изобретение может быть нацелено на поддержку других организаций и их изобретений, например путем ускорения и упрощения разработки новых изобретений или повышения эффективности существующих изобретений (бизнес-модель). В этом случае конечные выгоды для общества являются косвенными.

Например, лауреат премии Лемельсона – MIT 2000 г. Томас Фогарти в 1940-х гг. работал помощником в операционном отделении больницы «Добрый самаритянин» в Цинциннати, где заметил, что операции по удалению тромбов были сложными и часто заканчивались смертью пациента. Убежденный в том, что должен быть лучший способ помочь больным, Фогарти долго совершенствовал свое изобретение – баллонный катетер. Когда устройство было готово, изобретатель затратил много сил, пытаясь найти организацию, которая захотела бы сотрудничать с ним в производстве катетеров. Позднее хирург-изобретатель вспоминал, что компании считали его чьей-то марионеткой, не заслуживающей никакого доверия. Успех к нему пришел только после того, как Эл Старр, глава кардиоторакального отделения в Университете Орегона, где работал Фогарти, успешно применил его баллонный катетер. Старр убедил Лоуэлла Эдвардса, который успешно сотрудничал со Старром в производстве другого медицинского приспособления для сердечно-сосудистой системы, заняться выпуском баллонного катетера Фогарти. Производство продолжается и по сей день. Согласно некоторым оценкам, баллонный катетер спас жизни или конечности 15 млн пациентов.

Лауреат премии Лемельсона – MIT 2018 г. Луис фон Ан начал работу над технологией кибербезопасности в 2000 г., после того как главный научный сотрудник компании Yahoo! Уди Мэнбер рассказал студентам, изучающим информатику в Университете Карнеги – Меллона, о десяти проблемах, стоящих перед его компанией. Одна из проблем заключалась в том, что пользователи подписывались на бесплатные учетные записи электронной почты, предлагаемые Yahoo!, но в то же время спамеры писали программы, способные быстро подписаться на миллионы учетных записей и использовали их для рассылки спама и других вредоносных программ. Фон Ан под руководством своего наставника начал разрабатывать компьютерный тест, который помог бы определить, кем является пользователь системы: человеком или автоматизированной компьютерной программой. Тест помог бы предотвратить рассылку спама и иные злоупотребления электронной почтой. В результате фон Ан создал полностью автоматизированный общедоступный тест Тьюринга, или капча², позволяющий различать робота и человека. Тест в режиме «вопрос – ответ» используется в процессе проверки для предотвращения автоматической регистрации. На экране появляются нечеткие или искаженные буквы или цифры, которые пользователю предлагается ввести в специальное окошко. Для людей такое задание не представляет никакой сложности, программам различить символы значительно труднее. Фон Ан передал изобретенную им технологию компании Yahoo! безвозмездно.

Специалисты подсчитали, что спам в виде рекламных объявлений обходится компаниям и потребителям США примерно в 20 млрд долл. в год, даже после того, как объем спама был уменьшен с помощью капча. Группы рассылки спама нашли способы решить проблему капчей. Технология второго поколения, разработанная фон Аном, – reCAPTCHA являлась продолжением первого проекта и блокировала автоматизированные программы для защиты веб-сайтов от спама и иных злоупотреблений. Процесс reCAPTCHA используется для оцифровки книг и газет, аннотирования изображений и создания наборов данных машинного обучения. Система reCAPTCHA способна расшифровать отсканированный текст, не читаемый

² Тест капча – от английского CAPTCHA – Completely Automated Public Turing test to tell Computers and Humans Apart. Основная идея теста заключается в том, что пользователю предлагается решить задачу, легко решаемую человеком, но чрезвычайно сложную для компьютера.

программами оптического распознавания символов, аннотировать изображения, используя способности людей выполнять те или иные задачи, которые компьютеры выполнить не могут (например, распознать символы и изображения), и создавать сложные для сбора метаданные (например, текст и метки) для наборов данных машинного обучения. Фон Ан использовал эту технологию для оцифровки архивов New York Times, созданных 150 лет назад, расшифровывая текст со скоростью примерно 440 млн слов в год. В 2009 г. фон Ан продал систему reCAPTCHA компании Google, которая впоследствии использовала эту технологию при оцифровке бумажных текстов для Google books, считывании номеров домов и уличных знаков для улучшения сервиса Google Street View и идентификации объектов на дороге для улучшения работы искусственного интеллекта, применяющегося Google в системе автономного вождения Waymo. На сегодняшний момент более 5 млн веб-сайтов используют систему reCAPTCHA для предотвращения спама.

Разнообразные пути вывода новых изобретений на рынок и в конечном итоге к бенефициарам демонстрируются на рис. 2. Для исследования было отобрано более 180 компаний и учреждений, связанных с 26-ю лауреатами премии, классифицирована роль изобретателя и изучены коммерческие пути этих организаций. Роль изобретателя в соответствующей организации относится к одной из следующих категорий:

- учредитель: изобретения (или патенты) привели к созданию нового хозяйственного общества, основанного (или учрежденного) изобретателем;
- ключевая роль: изобретения открывали возможности для бизнеса уже существующей организации, в которой изобретатель играл ключевую роль;
- советник, наставник или влиятельный человек: патенты или концепции, разработанные изобретателем, были приняты в работу или послужили отправной точкой для новых изобретений его коллег или советников, в результате чего была создана независимая бизнес-единица (например, через бизнес-инкубатор), либо изобретатель выступал в качестве советника или члена совета директоров уже существующей компании.

Известны пути распространения изобретений через различные коммерческие структуры, которые:

- превращают новое предприятие в крупную или зарекомендовавшую себя компанию;
- превращают новый бизнес в небольшую или начинающую компанию (например, обеспечение инвестиций на ранней стадии);
- создают новые возможности для бизнеса, приводящие к объединению или реструктуризации компании (например, путем слияния или поглощения) с целью увеличения доли рынка или увеличения акционерной стоимости;
- способствуют формированию нового хозяйственного общества, которое оказывается финансово нежизнеспособным из-за банкротства или перестает существовать по иной причине;
- передаются изобретателем другой организации (например, компании, некоммерческой организации или в общественное пользование) и ранее не были предметом коммерции.

Большинство лауреатов премии стремились коммерциализировать свои изобретения в качестве учредителей новых компаний либо советников или директоров существующих компаний, но некоторые из них успешно распространяли изобретения посредством лицензионных соглашений либо путем обмена открытиями и идеями или технологиями.

Наиболее частые пути распространения изобретений рассмотренных 26 лауреатов премии были направлены на коммерциализацию изобретения в качестве небольшой или начинающей компании или продажу новых технологий, процессов или операций более крупной компании для увеличения своей доли на рынке. Есть несколько примеров того, как изобретения легли в основу коммерчески успешных проектов и в результате образовались известные крупные компании, например компания Genentech, хотя подобных примеров совсем немного. Несмотря на то что большинство лауреатов премии преследовали цель коммерциализации своих изобретений путем создания новых (малых) предприятий, некоторые изобретатели уже работали в крупных компаниях (например, первый лауреат премии Лемельсона – MIT Уильям Боландер являлся сотрудником General Motors) либо заключали соглашения о лицензировании или совместном использовании технологий (как это сделал лауреат премии Дуглас Энгельбарт со многими своими изобретениями).

Как известно, предпринимательство по своей природе сопряжено с риском и требует набора навыков, отличных от процесса изобретения, а следовательно, существует множество потенциальных ловушек, в том числе проблема коммерциализации и масштабирования новой идеи, технологии или продукта, в которые неискушенные изобретатели попадают, пытаясь выйти на рынок. Статистические данные свидетельствуют о том, что даже те изобретатели, которые впоследствии основали коммерчески успешные компании, в начале своего предпринимательского пути претерпевали одну или две неудачи.

Одна из причин, по которой поддержание жизнеспособности компании может обернуться для изобретателя сложной задачей, заключается в том, что возникающие проблемы не всегда связаны с самим изобретением. Среди примеров этих трудностей – попытка Джозефа ДеСимоуна следовать модели франчайзинга применительно к химчисткам, где применялись бы разработанные им менее токсичные и более экологически чистые растворители. Однако именно в тот момент конгресс принял решение не вводить налоговые льготы для компаний, применяющих новые технологии, и у изобретателя не хватило средств, чтобы запустить свое производство. Несмотря на то что компания распалась, ДеСимоун и его коллеги сделали так, чтобы химчистки, использующие их базовую технологию, могли продолжать работу.

Возникает следующий вопрос, который связан с проблемами измерения влияния изобретения на общественное благо и понимания того, что есть это благо. В докладе RAND рассматриваются социальные выгоды с двух позиций. Во-первых, с точки зрения совокупного воздействия работы всех лауреатов премии Лемельсона – MIT, а во-вторых – подробных тематических исследований, посвященных влиянию конкретных изобретений. Чтобы определить меру воздействия в целом, необходимо изучить показатели, которые отражают научное, техническое, экономическое и социальное влияние. В независимых бизнес-структурах, основанных лауреатами премии (по которым имеются финансовые данные), в общей сложности работает около 40 тыс. человек, а общий годовой доход превышает 54 млрд долл. По состоянию на 2020 г. рыночная стоимость коммерческих организаций, основанных изобретателями-лауреатами, варьировалась от 100 млн до более чем 100 млрд долл.

Научное влияние

В качестве меры измерения научных результатов и, соответственно, показателя научного влияния изобретения используется число журнальных статей, проиндексированных в базе данных Web of Science (WOS). В ней содержится более 73 млн записей из 20 900 журналов. Хотя в этот показатель включены многие публикации, написанные в соавторстве с лауреатами премии Лемельсона – MIT, строго говоря, число принимаемых в расчет публикаций будет меньше того показателя, на который ссылаются альтернативные методы подсчета. Во-первых, в итоговую цифру не включаются такие публикации, как редакционные статьи, материалы конференций, рецензии на книги и комментарии. Учитываются только статьи, опубликованные в научных журналах. Хотя критерии, используемые для принятия статьи к публикации, значительно варьируются в зависимости от дисциплины и журнала, основным среди них является высокое качество исследования и его вклад в рассматриваемую научную дисциплину.

Во-вторых, с целью более полного учета важных научных статей искомого автора проводился поиск в базе данных WOS с использованием поля самого автора (фамилия и инициалы) и учитывались опорные данные. Например, одним из основных направлений исследований Коди Фризена являются технологии использования возобновляемых источников энергии, и с 2004 г. его работа была связана с Университетом штата Аризона. Поэтому статья 2008 г. «Безмембранный топливный элемент с ортогональным потоком» также с указанием Университета штата Аризона учитывалась в общем подсчете. А вот статья автора с такой же фамилией и инициалами, но работающего на кафедре менеджмента в канадском университете, в статистической выборке уже не фигурировала. Безусловно, следует иметь в виду, что применение такого метода не исключает ошибок, и некоторые публикации автора могли не попасть в выборку.

Следует также отметить одно важное ограничение в измерении научного воздействия изобретений. При подсчете публикаций не учитывается неоднородность воздействия той или иной статьи. В некоторых статьях представлены более значимые результаты исследований, чем в других. При этом известно, что база данных WOS включает только журналы, соответствующие ее стандартам качества. Это гарантирует, что некоторые некачественные журналы (в частности, те, которые взимают плату за публикацию) не учитываются при составлении выборки. Тем не менее даже

в статьях, индексируемых WOS, неизбежна значительная разница по степени воздействия. Чтобы нивелировать эту проблему, исследователи учитывали индекс цитирований лауреата премии Лемельсона – MIT научными экспертами.

Совокупное научное влияние лауреатов премии Лемельсона – MIT отражено в табл. 2. По состоянию на март 2020 г. призеры опубликовали более 3700 статей, которые собрали более 334 тыс. ссылок в базе данных WOS. В среднем эти статьи цитировались более 88 раз, что значительно выше среднего. Этим статьям присвоено более 8 тыс. уникальных ключевых слов WOS плюс ключевые слова, что предполагает значительный охват научного контента. Журналы, в которых опубликованы статьи лауреатов, не только охватывают множество научных дисциплин, но и обладают самым высоким рейтингом по степени научного влияния (табл. 3).

Статьи, написанные в соавторстве с учеными из других стран, можно использовать для измерения показателя международного научного сотрудничества, который свидетельствует о том, что научные исследования принимают глобальный характер. Лауреаты премии написали статьи в соавторстве с учеными из 62 стран мира. Чаще всего они сотрудничали с авторами из Великобритании (115), Китая (110), Южной Кореи (106), Германии (77) и Японии (68).

Технологическое влияние

При измерении технологического влияния изобретений лауреатов премии Лемельсона – MIT учитываются патенты как мера технологической отдачи и, следовательно, технологического воздействия. Для получения патента в заявлении необходимо продемонстрировать, что лежащее в основе изобретение является новым, неочевидным и полезным. Эксперты, обладающие необходимыми знаниями в рассматриваемой области, тщательно изучают предоставленные данные, чтобы проверить, насколько утверждения в заявке соответствуют действительности. Таким образом, патенты являются надежным свидетельством технологических изобретений, поскольку они представляют собой первый пример неочевидной и полезной технологии. Однако патенты, как и все иные меры измерения, имеют ограничения. Во-первых, в показателях, основанных на патентах, не учитываются случаи технологических изобретений, на которые распространяются запреты коммерческой тайны. Во-вторых, в качестве патентов

наблюдается значительная неоднородность. В основе некоторых патентов лежат изобретения, содержащие лишь незначительное улучшение уже известного элемента, в то время как другие представляют собой радикально новые изобретения. В-третьих, патенты могут выступать в качестве стратегии отдельно взятой компании для предотвращения использования какой-либо технологии конкурирующей компанией. Следует отметить, что патентные портфели и технологический вклад многих изобретателей со временем выросли. Многие, если не все, лауреаты премии продолжили работу, публикуя результаты новых исследований и разработок новых идей, процессов и технологий после получения премии.

Если подсчитать только патенты, принадлежащие изобретателям на дату получения каждым из них премии Лемельсона – MIT, то на 26 изобретателей в целом приходилось 1178 патентов. Однако каждый изобретатель продолжал создавать новые изобретения и после получения награды. На 1 января 2020 г. общее число патентов составило 3871. Некоторые показатели, отражающие патентную активность каждого изобретателя по состоянию на 1 января 2020 г., отражены в табл. 4.

Еще один способ оценить технологический охват работы изобретателя – это подсчитать число организаций, которые ссылаются на его изобретения. Способ оценки масштабов технологического воздействия изобретений лауреатов премии Лемельсона – MIT отражен на рис. 3. Во время подачи заявки на получение патента эксперты присваивают патентам коды Международной патентной классификации (IPC), чтобы облегчить последующий поиск заявок, сделанных в рамках той же дисциплины и направления. Иными словами, коды IPC позволяют охарактеризовать группы изобретений по технологическим секторам. На рис. 3 представлена группировка с применением кодов IPC коллективного патентного портфеля лауреатов премии Лемельсона – MIT по высокотехнологичным секторам. Видно, что наиболее распространенным сектором технологий для этой группы изобретателей является приборостроение, за которым следуют химия, электротехника и машиностроение.

Экономическое и социальное влияние

Чтобы оценить совокупное экономическое и социальное воздействие изобретений лауреатов премии Лемельсона – MIT, эксперты провели ана-

лиз показателей компаний, чьи услуги или продукция основаны на этих изобретениях. В частности, выручка компании расценивается как общий показатель стоимости предоставленных товаров и услуг. Кроме того, во внимание принимается число рабочих мест, организуемых этими компаниями. Для исследования эксперты определили круг из 180 организаций, связанных с 26 лауреатами премии. Две компании, основанные лауреатами, стали первыми предприятиями, работающими в сфере биотехнологии, достигшими рыночной стоимости, превышающей 100 млрд долл. (сегодня таких компаний около десятка). Рыночная стоимость нескольких других компаний, основанных лауреатами премии, в 2020 г. оценивалась в размере от 100 млн до 50 млрд долл. По состоянию на 2019 г. еще 35 компаний, основанных изобретателями, были приобретены уже существующими коммерческими структурами или слились с ними в результате рыночных сделок на сумму примерно 7,5 млрд долл. (в ценах 2019 г.). Объединенные технологии, ресурсы и возможности этих организаций позволили добиться значительных успехов в нескольких отраслях. Из тех компаний, которые оставались независимыми по состоянию на 2019 г., небольшое их число превратилось в крупные прибыльные предприятия; подавляющее большинство оставалось хоть и успешными, но небольшими по размеру. Коммерческая ценность стартапов, основанных лауреатами премии Лемельсона – MIT, и потенциальные потоки доходов этих компаний на данный момент неизвестны.

2. Герберт Бойер и Стэнли Коэн: технология рекомбинантной ДНК

В 1973 г. Герберт Бойер и Стэнли Коэн совершили революционное открытие в микробиологии: они изобрели простой и эффективный метод отбора определенных генов из организма и воспроизведения этого генетического материала практически в неограниченных количествах. Технология рекомбинантной ДНК (сокращенно именуемой рДНК) подразумевает искусственное соединение или рекомбинацию сегментов двух или более различных молекул ДНК. Соединенные сегменты вставляются в бактерии или другой тип организма, после чего эти организмы воспроизводят рекомбинированный генетический материал. До открытия Бойера и Коэна было неизвестно, можно ли успешно клонировать молекулы ДНК в различных организмах. Их методика фундаментальных научных исследований

широко использовалась на практике, включая массовое производство инсулина, гормона роста и других терапевтических препаратов. Технология рДНК позволила выделить один ген или сегмент ДНК, секвенировать его, подвергнуть мутации определенным образом, повторно вставить измененную последовательность в живой организм и воспроизвести ее. Как результат открытия исследователи и журналисты сразу отметили огромный потенциал генно-инженерных фармацевтических препаратов.

Изобретение Бойера и Козна положило начало генной инженерии и заложило основу зарождающейся биотехнологической индустрии США, которая в последующие годы значительно выросла. Сотни компаний получили лицензию на использование запатентованной технологии, в результате чего были выпущены тысячи новых видов продукции. Бойер, основатель компании Genentech, и Козн, научный консультант Cetus Corporation, помогли первым предприятиям, работающим в сфере биотехнологий, коммерциализировать разработанную ими технологию. В обеих компаниях коллективно работали тысячи ученых, они принесли миллиарды долларов дохода. В 2009 г. Genentech стала одной из первых биотехнологических компаний, рыночная стоимость которой превысила 100 млрд долл.

К 2020 г. вся биотехнологическая промышленность США насчитывала примерно 2200 компаний, 288 тыс. сотрудников и 108 млрд долл. годового дохода. Миллионы американцев – и значительно больше людей во всем мире – получили пользу от доступа к продуктам рДНК. Рекомбинантные терапевтические средства привели к более безопасным и эффективным недоступным ранее методам лечения различных заболеваний, включая диабет, дефицит гормона роста, лейкемию, колоректальный рак, рак почек и яичников, а также такие наследственные заболевания, как муковисцидоз, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), гепатит Б, гепатит С и рассеянный склероз.

Сегодня генетически модифицированные организмы (ГМО) в сельском хозяйстве и медицине распространены повсеместно. Изобретение Бойера и Козна стало результатом слияния нескольких одновременных открытий в молекулярной биологии и плодотворного сотрудничества с другими исследователями. Однако распространение этой технологии не

было беспрепятственным, проблемы возникали как с технической, так и с этической сторон исследования. До сих пор ведутся споры о роли изобретателей и университетов в приватизации и получении прибыли от фундаментальных биологических исследований, а также по юридическим вопросам, касающимся патентов на генетически модифицированные организмы. Хотя потенциал для практического применения был широким, фармацевтическая промышленность не спешила вкладывать средства в генную инженерию, и не все коммерческие партнерства были успешными. В то же время в академическом сообществе и деловом мире шла жесткая конкуренция за расширение границ новой технологии и гонка за эмпирическими результатами. Коммерциализация повлекла за собой множество проблем, включая неудачные эксперименты и клинические испытания, и гарантии того, что индустриализация технологии рДНК будет успешной, не было.

Научное влияние

В 1961 г. Коэн опубликовал свою первую статью в журнале, проиндексированном системой WOS, «Сравнение аутологичных, гомологичных и гетерологичных трансплантатов нормальной кожи в щечном мешочке хомяка». Начиная с 1961 г. Бойер и Коэн опубликовали 247 статей в 79 журналах, проиндексированных WOS. Последняя их статья вышла в 2016 г.

Бойер и Коэн публиковали статьи в соавторстве с учеными из 10 стран (Мексики, Уругвая, Швейцарии, Великобритании, Канады, Кореи, Дании, Китая, Японии, Тайваня). Среди соавторов изобретателей встречаются исследователи, с которыми они работают в лабораториях в Калифорнийском и Стэнфордском университетах, в том числе Патрисия Грин, Мэри Бетлах, Ховард Гудман, Джон Розенберг, Джон Грейбл, Герберт Хейнекер, Франсиско Боливар, Янан Фенг, Джоэл Хеджпет, Цзяньцян Хуанг, Куанг-Хунг Пан и Раймонд Родригес. Бойер, как правило, не публикует научные статьи в соавторстве с коллегами из Genentech, чтобы избежать потенциальных конфликтов интересов.

Научные публикации Бойера и Коэна в совокупности цитировались примерно 38 тыс. раз в публикациях, индексируемых системой WOS. Это составляет в среднем 152 цитирования на статью. Две совместные научные статьи Бойера и Коэна «Конструирование биологически

функциональных бактериальных плазмид *in vitro*» и «Репликация и транскрипция эукариотической ДНК в *Escherichia coli*», опубликованные в ведущем американском журнале «*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*» в 1973 и 1974 гг., были процитированы соответственно 1172 и 364 раза в публикациях, индексируемых системой WOS. Самая цитируемая статья Бойера «Конструирование и описание новой клонирующей машины. II. Многоцелевая клонирующая система», опубликованная в 1977 г. компанией Gene, была процитирована 5303 раза в публикациях WOS. Самая цитируемая статья Коэна «Конструирование и характеристика амплифицируемых носителей для многокопийного клонирования ДНК, полученных из криптической миниплазмиды P15A», опубликованная в 1978 г. в *Journal of Bacteriology*, была процитирована 3934 раза в публикациях WOS.

Технологическое влияние

Изобретение Бойера и Коэна признано одним из самых значительных за последние 180 лет. В 2018 г. Национальным бюро экономических исследований был разработан алгоритм для измерения значимости патента с использованием текстового анализа данных из патентных документов USPTO с 1840 по 2010 г. Алгоритм измерял текстовое сходство между новыми патентами и всеми существующими и последующими для выявления тех из них, которые являются новыми (отличными от предыдущих патентов) и при этом оказавшими сильное влияние (аналогичными будущим патентам). Текстовый алгоритм был разработан для построения индексов технологических изменений на агрегированном уровне, отраслевом и на уровне компаний. Из списка 250 выдающихся патентов, выданных с 1840 г., патенты Бойера и Коэна были классифицированы как оказавшие наибольшее влияние, немного опередив по показателям патент на телефон (А. Г. Белл), «в один клик» (Дж. П. Безос) и самолет (О. Райт).

По состоянию на 1 января 2020 г. Бойер и Коэн совместно владели 33 патентами и 12 опубликованными заявками на патент. В качестве показателя их технологического влияния можно привести следующие цифры: на патенты Бойера и Коэна существует 690 ссылок от 279 организаций, включая физические лица, корпорации и учреждения, а также их подразделения, дочерние компании и филиалы. Примерно 70% их патентов получены в области химии, 26% – в области приборостроения и около 3% – машиностроения. Технологическое влияние изобретения Бойера

и Коэна можно оценить по распространению технологии рДНК и всплеску инноваций в области генной инженерии, разработанных другими изобретателями. Об этом нововведении свидетельствует прямое цитирование патентных заявок на изобретение Бойера и Коэна. Наиболее часто упоминаются такие организации, как Genentech (основанная Бойером), а также Goldman Sachs и Соединенные Штаты Америки (представленные Министерством сельского хозяйства, Министерством здравоохранения и социальных служб и Министерством по делам ветеранов). Кроме того, в число организаций входят биотехнологические и фармацевтические компании, такие как Aradigm, Amgen, Chiron Corporation (слилась с корпорацией Cetus), Eli Lilly and Company и Illumina. Опираясь на патенты Бойера и Коэна, добиться успехов в области генной инженерии и исследований рДНК удалось некоторым исследовательским институтам, включая Калифорнийский, Стэнфордский, Гарвардский университеты и Массачусетский технологический институт.

Экономическое и социальное влияние

После 1974 г. сотрудничество Бойера и Коэна прекратилось. Они пошли разными путями, чтобы коммерциализировать свое изобретение, став пионерами среди первых биотехнологических компаний. Оба изобретателя содержали продуктивные лаборатории в своих университетах и продолжали публиковать результаты исследований, сотрудничать и наставлять других ученых. Их академический и коммерческий успех положил начало генной инженерии и заложил основу зарождающейся биотехнологической промышленности.

Корпорация Cetus

Оставаясь в Стэнфорде, в 1975 г. Коэн присоединился к научному консультативному совету Cetus Corporation, чтобы давать рекомендации по применению технологии рДНК. В том же году основатели Cetus Corporation Рональд Кейп, Питер Фарли и лауреат Нобелевской премии Дональд Глейзер встретились с Kleiner & Perkins, венчурной компанией, которой принадлежала значительная доля в Cetus Corporation, чтобы обсудить разработку продукта. Глейзер размышлял о последних достижениях в клонировании и практических применениях генной инженерии, но другие соучредители Cetus Corporation в то время проявляли к этому направлению гораздо меньший интерес. Роберт Суонсон, сотрудник Kleiner & Perkins, был увлечен потенциалом индустриализации технологии рДНК. В конечном итоге

его неспособность убедить Cetus Corporation основать новое подразделение генной инженерии привела к тому, что Kleiner & Perkins продали свои доли в компании, а Суонсон покинул фирму. Позже Суонсон обратился к Бойеру с деловым предложением.

К 1978 г. корпорация Cetus наконец завершила строительство исследовательских центров генной инженерии для проведения своих первых экспериментов по рДНК. Cetus Corporation, как и многие другие небольшие биотехнологические фирмы, лицензировала технологию рДНК Бойера и Коэна. Фирма разработала бета-интерферон в качестве противоракового препарата широкого спектра действия, который не прошел клинических испытаний и только позже был одобрен для лечения симптомов рассеянного склероза. Корпорация также разработала интерлейкин-2 (IL-2), воздействующий на иммунную систему при лечении рака. Cetus подавала заявку на получение патента на три новые технологии, изобретенные Коэном с 1979 по 1984 г., включая метод последовательного синтеза ДНК. В марте 1981 г. Cetus Corporation привлекла 120 млн долл. в ходе первичного публичного размещения акций (IPO), крупнейшего на тот момент IPO, что позволило компании достичь оценки примерно в 500 млн долл. В 1983 г. Кэри Муллис, биохимик из Cetus, открыл полимеразную цепную реакцию (ПЦР) – метод размножения последовательностей ДНК *in vitro*. Этот метод широко используется в исследованиях ДНК, судебной медицине и диагностике генетических заболеваний, и Муллис получил Нобелевскую премию по химии 1993 года за его разработку. В 1990 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов отказалось одобрить флагманский продукт компании, IL-2, для клинического использования. В том году общий доход Cetus Corporation составил 38,9 млн долл., а убытки – 61,5 млн долл. В 1991 г. Cetus продала свои патентные права на процесс ПЦР компании Hoffman – La Roche примерно за 300 млн долл., а также 30 млн долл. в виде лицензионных отчислений, после чего согласилась на слияние с Chiron Corporation в сделке на сумму около 660 млн долл. В 1992 г. Chiron Corporation смогла получить одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов на использование IL-2 для лечения рака почки на поздних стадиях. В 1993 г. бета-интерферон был одобрен Управлением в качестве первого средства для лечения рассеянного склероза. Сегодня несколько фармацевтических компаний продают препараты для лечения рассеян-

ного склероза бета-интерфероном. Компания Chiron Corporation, одна из крупнейших поставщиков вакцин в мире, была приобретена Novartis в 2006 г.

Genentech

Бойер остался работать в Калифорнийском университете в Сан-Франциско на кафедре биохимии, возглавив созданный на ее базе отдел генетики. Лаборатория Бойера вела работу над клонированием генов животных и обработкой запросов на плазмиды и рестриктазы – группы ферментов, необходимых для исследования рДНК. Он продолжал сотрудничество в области исследований, чтобы предложить технологии рДНК промышленности, но эта инициатива провалилась, и он обнаружил, что фармацевтические компании более чем сдержанно отреагировали на появление новой технологии.

В январе 1976 г. Суонсон и Бойер договорились о сотрудничестве, а в марте 1976 г. написали бизнес-план промышленного использования рДНК, первоначально сосредоточив внимание на разработке человеческого инсулина. В то время инсулин производился при помощи гормонов коров и свиней, которые у некоторых людей вызывали аллергические реакции. Технология рДНК позволяла воспроизвести человеческий инсулин, а следовательно, снизить риск побочных реакций и отчасти решить проблемы, связанные с глобальной нехваткой инсулина. Цель компании заключалась в том, чтобы лицензировать генно-инженерные бактерии, основать фармацевтическую компанию, которая обладала бы знаниями и ресурсами для разработки лекарств, проведения клинических испытаний и получения необходимых разрешений от правительства. Юридические документы об учреждении Genentech Суонсон и Бойер подписали 7 апреля 1976 г. Первые исследования Genentech проводились лабораторией Бойера в сотрудничестве с Национальным медицинским центром City of Hope в Дуарте, штат Калифорния. Лаборатория Бойера в Калифорнийском университете первоначально сотрудничала с Артуром Риггсом и Кейичи Итакурой из City of Hope, чтобы определить, можно ли сделать индустриальной технологию рДНК с использованием синтетической ДНК, созданной Итакурой. Genentech профинансировал эксперимент по индустриализации технологии рДНК, в котором искусственно созданная копия гена, способного экспрессировать соматостатин – один из гормонов гипоталамуса, который

играет роль в регуляции гормона роста, была внедрена в бактерии. Хотя соматостатин так и не вышел на рынок, успешное завершение эксперимента показало возможность разработки относительно более сложных терапевтических препаратов, таких как человеческий инсулин.

К 1978 г. Бойер и Итакура, а также увеличившаяся по численности команда исследователей и сотрудников, получивших докторскую степень, синтезировали и очистили фрагменты ДНК для вставки в плазмиды, которые могли экспрессировать человеческий инсулин. Eli Lilly подписала соглашение об учреждении совместного предприятия с Genentech, чтобы лицензировать патент на разработку процесса производства Хумулина, который получил одобрение регулирующих органов в 1982 г. Хумулин стал первым коммерчески доступным продуктом рДНК. Добившись успеха с рекомбинантным синтетическим инсулином, Genentech занялась разработкой гормона роста человека, который был более сложным и занимал меньший сегмент коммерческого рынка. В августе 1978 г. Genentech подписала долгосрочное соглашение об исследованиях и разработках со шведской фармацевтической компанией KabiVitrum для разработки бактерий, способных экспрессировать гормон роста человека. Компания KabiVitrum была ведущим мировым коммерческим поставщиком гормона роста человека, который в то время считался дефицитным и дорогостоящим веществом. Извлекали его из человеческих трупов. В 1979 г. ведущие ученые Genentech Дэвид Геддел и Герберт Хейнекер разработали процесс кодирования гормона роста человека путем конструирования гибридного гена с использованием комплементарного сегмента ДНК. Предполагалось, что процесс утверждения со стороны регулирующих органов займет гораздо больше времени, чем занял процесс утверждения производства человеческого инсулина. Однако в 1985 г. четверо взрослых человек, которые в детстве получали гормон роста, созданный на основе трупных материалов, умерли от болезни Крейтцфельда – Якоба. Это привело к тому, что Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов запретило применять гормон роста трупного происхождения и быстро одобрило гормон роста, предложенного компанией Genentech. Последняя получила эксклюзивные права на продажу рекомбинантного гормона роста человека под торговой маркой Protropin в США, в то же время KabiVitrum продает препарат на международном рынке, выплачивая роялти Genentech.

К концу 1979 г. Genentech реализовала четыре новых проекта, три из которых финансировались крупными корпорациями. Она создала интерферон – противовирусный белок, который регулирует иммунную систему (совместно с Hoffmann – La Roche), гормон роста животных (с Monsanto), вакцину против гепатита В (с институтом Mérieux) и тимозин, полезный гормон при лечении иммунодефицитных заболеваний (финансирование Genentech). Genentech была первой биотехнологической компанией, которая вышла на биржу и сделала первичное публичное предложение в октябре 1980 г. В течение часа цена акций Genentech выросла с 35 до 88 долл. США, что является самым быстрым однодневным приростом в истории Уолл-стрит, а затем завершила день на отметке 71,25 долл., в результате стоимость компании составила примерно 532 млн долл.

В дальнейшем Genentech продолжила разработку десятков новых терапевтических препаратов с использованием технологии рДНК. В 1990 г. Hoffmann – La Roche приобрела контрольный пакет акций Genentech за 2,1 млрд долл., а в 1999 г. купила оставшуюся часть компании примерно за 3,7 млрд долл. Однако всего через несколько месяцев Hoffmann – La Roche продала около 34% своих акций в двух публичных предложениях, поскольку Genentech возобновила торговлю на Нью-Йоркской фондовой бирже под новым символом (DNA). Вторичное размещение привлекло 2,9 млрд долл., компанию оценили более чем в 16 млрд долл., что на тот момент было крупнейшим вторичным размещением в истории США. В 2009 г. Hoffmann – La Roche приобрела акции Genentech, которыми она еще не владела, за 46,8 млрд долл., в результате чего стоимость Genentech превысила 100 млрд долл. По состоянию на 2019 г. в Genentech, принадлежащей группе Roche, работало около 13 500 сотрудников, компания обладала более чем 20 тыс. патентов и выпускала на рынок более 40 наименований лекарственных препаратов.

В 2008 г. ведущими препаратами Genentech были Avastin, Rituxan, Herceptin и Lucentis, объем продаж которых составил около 7,5 млрд долл. (около 9,7 млрд долл. в ценах 2018 г.). В 2018 г. продажи тех же четырех препаратов концерном Hoffman – La Roche составили около 21,1 млрд долл.

Продажа фармацевтических препаратов не только принесла значительную личную прибыль изобретателям и акционерам компании, но и оказала существенное, хотя и косвенное, влияние на потребителей или конечных

пользователей технологии рДНК. Миллионы американцев – и миллионы людей во всем мире – получили пользу от продукции, созданной на основе рДНК. Рекомбинантная терапия привела к более безопасным, более эффективным и совершенно новым способам лечения различных заболеваний или состояний. Сегодня ГМО повсеместно используются в сельском хозяйстве и медицине. В табл. 5 описаны основные терапевтические препараты, разработанные компанией Genentech, и воздействие, которое они оказали. Из-за законов о конфиденциальности и защищенной личной информации компания достаточных данных для оценки числа пациентов, принимающих определенные препараты рДНК, на сегодняшний момент не имеет. Однако размер рынка биотехнологической промышленности в целом и рекомбинантных препаратов в частности служат полезными индикаторами рыночного спроса и воспринимаемой ценности таких методов лечения. Например, по состоянию на 2018 г. около 8,2 млн американцев болели диабетом. Многие из них пользуются одним или несколькими препаратами синтетического инсулина. В Северной Америке объем рынка человеческого инсулина в 2018 г. составлял 10,4 млрд долл. По оценкам Национального института онкологии, в США в ближайшей перспективе будет диагностировано 1,8 млн новых случаев рака, и в 2020 г. от этой болезни умрут более 600 тыс. человек. В 2017 г. виды онкологических заболеваний, связанных с наибольшим числом смертей, включали рак легких и бронхов (145 849 смертей), рак толстой и прямой кишки (52 547 смертей), рак поджелудочной железы (44 011 смертей) и рак груди (42 000 смертей). Расходы на лечение рака в США в 2018 г. составили 150,8 млрд долл. Современные препараты на основе рДНК и белковые терапевтические средства используются в лечении рака, позволяют улучшить показатели ремиссии и снизить смертность, вызванную этим заболеванием.

Стэнфордский и Калифорнийский университеты

В то время как Бойер и Козн выбрали разные пути коммерциализации своих изобретений, Стэнфордский и Калифорнийский университеты сохранили патентные права на технологию рДНК Бойера и Козна. Первый патент Бойера и Козна был выдан в октябре 1980 г. К декабрю 1980 г. 72 компании получили лицензию на патент за годовой сбор в размере 10 тыс. долл. в дополнение к гонорарам, исчисляющимся в зависимости от продаж конечной продукции. В течение срока действия патентов, который истек в декабре 1997 г., лицензия на технологию была передана 468 компаниям, в результате чего было продано примерно 2442 новых

наименования препаратов на сумму, превышающую 35 млрд долл. Академические организации получили доход от лицензий равный примерно 255 млн долл., большая часть этой суммы впоследствии была инвестирована в исследования и исследовательскую инфраструктуру. Примерно 90% доходов поступило от платежей по лицензиям на продажу лекарственных средств. В 1990-х гг. на рынок ежегодно в среднем выводилось 400 новых препаратов рДНК, и продажи росли в геометрической прогрессии. Основные компании, работающие по лицензионным патентам Бойера и Коэна, перечислены в табл. 6. В дополнение к стандартным альтернативные лицензионные соглашения получили небольшие компании (со штатом менее 125 сотрудников), дистрибьюторы, торговые посредники и стартапы. В результате лицензированная технология рДНК использовалась сотнями небольших биотехнологических фирм, некоторые из которых превратились в крупные и успешные компании.

Патенты Бойера и Коэна истекли в конце 1997 г., но технология рДНК получила широкое распространение и заложила почву для разработки новых лекарств и методов лечения. Биотехнологическая промышленность США значительно расширилась. По состоянию на 2016 г. в биотехнологической отрасли США насчитывалось более 440 государственных компаний со 135 тыс. сотрудников и рыночной капитализацией около 700 млрд долл. По оценкам IBISWorld, в 2020 г. в биотехнологической отрасли США насчитывалось примерно 2200 компаний, 288 тыс. сотрудников и 108 млрд долл. годового дохода. Эти экономические последствия включают вклад сотен ученых и десятков тысяч других людей, которые будут сотрудничать с изобретателями, управлять компаниями и развивать их, лицензировать и продавать свою продукцию. Рост биотехнологической индустрии, основанный на потенциале технологии рДНК, продолжится благодаря вкладу множества других изобретателей.

3. Лерой Худ: секвенсор ДНК и современные научные инструменты

Лерой Худ, разработав некоторые основные инструменты современной молекулярной биологии, заложил технологическую основу геномики (изучение генов) и протеомики (изучение белков). Эти инструменты дали возможность быстро автоматизировать секвенирование белков и ДНК

и привели к значительным достижениям в картировании и секвенировании генов человека и открытию новых белков, что, в свою очередь, позволило улучшить возможности медицинского лечения. Научные инструменты, изобретенные Худом в сотрудничестве с другими учеными, помогли расширить границы научного и технологического понимания за счет автоматизации экспериментальных процессов, когда-то проводившихся вручную, и это существенно ускорило процесс открытия. Худ оценивает каталитическую роль технологий в научных открытиях, заявляя, что «с новыми технологиями у биологов есть шанс открыть новые горизонты для исследований в этой области». Инструменты Худа повлияли на такие области, как биохимия, молекулярная биология, клеточная биология, онкология, биофизика, иммунология, нанотехнологии, зоология, агрономия, паразитология, токсикология, наука о полимерах и математическая вычислительная биология. Инструменты Худа использовались среди прочего для секвенирования прионного белка, синтеза олигонуклеотидов и 99 аминокислотных остатков протеазы ВИЧ-1, способствуя разработке ингибитора протеазы для лечения ВИЧ/СПИДа. Кроме того, эти инструменты сделали возможным картирование и секвенирование всего генома человека. Проект «Геном человека», в числе первых сторонников и ключевых участников которого был Худ, является крупнейшим из когда-либо проводившихся в области биологии, в нем участвуют тысячи ученых, а инвестиции со стороны правительства США и других сторон составляют миллиарды долларов.

За свою карьеру Худ был соучредителем, инвестором или советником в более чем 10 компаниях (включая Applied Biosystems и Amgen), которые в целом обеспечивают более 40 тыс. рабочих мест и приносят более 30 млрд долл. годового дохода. Некоторые из этих компаний объединились посредством слияний или поглощений с другими организациями для достижения значительных успехов в генетических исследованиях, фармацевтическом производстве и медицине. Позже Худ стал соучредителем Института системной биологии, некоммерческой организации, занимающейся биомедицинскими исследованиями, которая продолжает продвигать исследования в областях, появившихся благодаря разработкам Худа, таких как системная биология и системная медицина. Институт осуществляет свою деятельность и по нынешний день.

Секвенатор белков в сочетании с методом разделения ВЭЖХ³

Первый секвенатор белков и пептидов при помощи газожидкостной хроматографии⁴ (секвенатор белков) был разработан Худом, Родни Хьюиком, Майком Ханкапиллером и Уильямом Дрейером в лаборатории Худа при Калифорнийском технологическом институте в начале 1980-х гг. Изобретатели представили технические характеристики прибора в статье, опубликованной в *Journal of Biological Chemistry*, которая была процитирована более 2200 раз. Секвенсор белков позволяет исследователям определять химический состав ключевых белков и пептидов. Этот метод может предоставить полезные данные о последовательности белков и пептидов с использованием небольшого количества образца: он в 100 раз чувствительнее, чем его предшественники. Подобная чувствительность позволила секвенировать определенные белки, которые доступны только в небольших количествах. Худ считает, что высокочувствительный секвенсор протеинов открыл множество новых областей в биологии посредством анализа последовательностей ранее недоступных протеинов и клонирования соответствующих генов.

Секвенсор белка внес неоценимый научный вклад в такие области, как биофизика, клеточная биология, иммунология, наука о питании, зоология, нейробиология, агрономия, паразитология, токсикология и наука о полимерах. Худ и его коллеги использовали этот инструмент для секвенирования тромбоцитарного фактора роста (гормона крови человека), который показал, что N-концевая последовательность гормона очень похожа на онкоген *v-cis* у птиц. Это открытие привело к гипотезе о том, что онкогены – это гены роста и развития человека, которые контролируются вирусом рака. Это был первый случай, когда часть последовательности белка запрашивалась в базе данных известных цепочек белков, и это стало одним из начальных шагов в области биоинформатики. Автоматизированный прибор был использован для определения последовательности белков интерферона-альфа и интерферона-бета, а также рецептора ацетилхолина, что продвинуло науку в сфере лечения рака и рассеянного

³ Высокоэффективная жидкостная хроматография.

⁴ Как сообщает источник meta-chrom.ru, в основе газожидкостной хроматографии (ГЖХ) лежит физико-химическое разделение вещества, которое находится в газовой фазе и проходит вдоль нанесенной на твердый сорбент нелетучей жидкости. Такая хроматографическая методика сегодня считается наиболее перспективной. Перспективность данного хроматографического метода обусловлена возможностью исследования близких по составу компонентов сложной смеси, даже если их температура кипения отличается на десятки доли градуса.

склероза. Стэнли Прузинер, Лерой Худ и некоторые другие ученые использовали секвенсор для секвенирования прионного белка. Прузинер был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1997 г. за открытие приона – типа белка, который может вызвать аномальное сворачивание нормальных белков в мозге, что способствует неизлечимому нейродегенеративному заболеванию.

Белковые секвенсоры Applied Biosystems, основанные на первоначальном прототипе, разработанном в лаборатории Калифорнийского технического института, легли в основу важных научных открытий. Одна только модель 470A Applied Biosystems связана более чем с 2 тыс. научных публикаций. Например, модель 470A была использована для секвенирования уреазы канавалии мечевидной – первым из когда-либо кристаллизовавшихся ферментов, а также для секвенирования нейропарсинов (нейропарсины относятся к пептидным гормонам) саранчи и люминесцентного белка, акворина, у медузы, кроме того, для секвенирования и клонирования саркоплазматического ретикулума у кролика – внутриклеточной мембраны, которая регулирует ионы кальция в мышечных волокнах. Секвенсор белков модели 470A использовали, чтобы передать людям аминокислотную последовательность для трансформации фактора роста- β (TGF- β). Считается, что TGF- β играет роль в заживлении ран и влияет на пролиферацию клеток.

Синтезатор ДНК

Лерой Худ в сотрудничестве со Сьюзен Хорват, Майклом Хункапиллером и другими исследователями создал прототип синтезатора ДНК. Автоматизируя химический процесс получения фосфонамидита для синтеза ДНК, разработанный Марвином Карутерсом, синтезатор ДНК сократил время и затраты, необходимые для проведения наиболее важных этапов исследования. Синтезатор ДНК использовался в производстве важных для молекулярной биологии реагентов, в том числе ДНК-зондов для картирования и секвенирования ДНК. Одним из наиболее важных научных достижений синтезатора ДНК было облегчение синтеза олигонуклеотидов. Синтезатор ДНК использовался для сборки олигонуклеотидов в важном исследовании методов выявления генетических заболеваний.

Как уже упоминалось, Кэри Муллис изобрел процедуру амплификации ДНК с помощью полимеразной цепной реакции, которая позволяет

производить миллионы копий ДНК из очень небольшого образца. За это открытие Муллис был удостоен Нобелевской премии по химии в 1993 г.

Белковый синтезатор

Лерой Худ в сотрудничестве со Стивеном Кентом и другими исследователями разработал первый автоматический синтезатор белков, который создает длинные пептиды, используя аминокислоты. Синтезатор белка позволил исследователям получать большие объемы белков, что, в свою очередь, облегчило проведение крупномасштабных экспериментов для ускорения научных открытий при значительно меньших затратах. Кент, исследователь в лаборатории Худа, сотрудничал с фармацевтической компанией Merck, чтобы использовать синтезатор белков для синтеза 99 аминокислотных остатков протеазы ВИЧ-1, что позволило разработать высокоэффективное лечение ВИЧ/СПИДа ингибитором протеазы. Худ, Кент и другие исследователи применили эту технологию для синтеза множества других белков, таких как интерлейкин-3 и цинковые пальцы⁵.

Первая коммерческая модель, синтезатор пептидов 430A от Applied Biosystems, упоминается в более чем 2 тыс. научных публикаций. Например, с его помощью были синтезированы четыре аналога монеллина (белок со сладким вкусом), свиной кардиодилатин-88 и многие другие пептиды.

Секвенсор ДНК был одной из ключевых технологий, позволивших реализовать проект «Геном человека», который успешно завершил картирование и секвенирование всего генома человека в 2003 г. Секвенсор ДНК позволил выполнить полное секвенирование важных геномов животных, например мыши, который был завершен в 2002 г. Процесс секвенирования сыграл важную роль в ранних работах по типированию ДНК с использованием человеческого волоса. Эта технология использовалась в области судебной экспертизы. Худ утверждает, что благодаря секвенсору ДНК стало возможным сделать анализ тысяч последовательностей генома микробов, растений, животных. Секвенсор ДНК модели 370A компании Applied Biosystems

⁵ Цинковые пальцы (zinc finger proteins) – одна из основных групп ДНК-связывающих белков. Являются регуляторами транскрипции, содержат характерный домен, который включает 2 цистеиновых и 1 гистидиновый остатки. Эти аминокислоты взаимодействуют с ионом цинка, а расположенная между ними полипептидная цепочка выпетливается в виде «пальца». Обширная группа белков – «цинковых пальцев» кодируется широко диспергированными по геному генами группы Zfp. – Биохимический справочник: <https://xumuk.ru/biospravochnik/101.html>

поступил в продажу в 1986 г. Это оказало значительное влияние на такие области науки, как биохимия, молекулярная биология, клеточная биология, онкология, биофизика, иммунология, нанотехнологии, науки о растениях, ветеринария, математическая вычислительная биология и педиатрия.

Научное влияние

В 1965 г. Худ, будучи аспирантом Калифорнийского технологического института, опубликовал в *Journal of Molecular Biology*, индексируемом в базе данных WOS, свою первую статью «Доказательства различий аминокислотных последовательностей среди белков, похожих на субъединицы L-цепи иммуноглобулинов». За свою карьеру Худ опубликовал более 900 рецензируемых статей.

Исследования Худа часто публиковались в престижных журналах, включая *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (более 100 статей), *Nature* (более 70 статей) и *Science* (более 50 статей). Научные публикации Худа охватывают множество дисциплин, включая междисциплинарные науки, генетику и наследственность, биохимические методы исследования, биотехнологию и прикладную микробиологию, а также клеточную биологию. Одним из наиболее часто используемых автором ключевых слов в журнальных статьях Худа является «системная биология».

Статья Худа «Первоначальное секвенирование и анализ генома человека», опубликованная в рамках Международного консорциума по секвенированию генома человека, стала самой цитируемой. Следующая наиболее цитируемая статья Худа «Определенная линия CD4 Т-клеток регулирует воспаление тканей путем продуцирования интерлейкина 17», опубликованная в журнале *Nature Immunology*, была процитирована 2803 раза в публикациях базы данных WOS.

География сотрудничества Худа весьма обширна. Он является соавтором статей, написанных учеными как минимум из 35 стран, в том числе и из России. В 1999 г. Худ стал соучредителем ISB, некоммерческого исследовательского института, специализирующегося на системной биологии. С 2000 по 2020 г. исследователи, связанные с ISB, опубликовали 1733 статьи, проиндексированные в базе данных WOS.

Технологическое влияние

По состоянию на 1 января 2020 г. Худ в качестве изобретателя получил 72 патента. Эти патенты цитировались почти 1400 раз в последующих патентах 309 организаций, включая физических лиц, корпорации и учреждения, а также их подразделения, дочерние компании и филиалы.

Хотя наиболее широко известные и часто цитируемые патенты Худа были выданы в начале его карьеры, наиболее активными для него с точки зрения выдачи патентов стали 2005 и 2006 гг. Худ является соавтором десятков патентов с несколькими известными учеными, в том числе Эдвардом Юнгом, Кларенсом Тегрином, Лоуэллом Вудом-младшим, Мюриэлем Исикава, Робертом Лэнжером (еще одним лауреатом премии Лемельсона – MIT) и Викторией Вуд. Портфель патентов Худа охватывает более широкий спектр дисциплин, чем многие портфели его коллег, что отражает междисциплинарный характер его исследований. На рис. 4 показано распределение патентного портфеля Худа по отраслям. Около половины патентов были получены им в области химии, 38% – в сфере приборостроения, а 9% – по электротехнике.

Экономическое и социальное влияние

Худ заложил технологическую основу геномики и протеомики, разработав передовые научные инструменты, объединяющие автоматизацию и интегрированные лазерные и компьютерные технологии. Эти инструменты позволили быстро автоматизировать секвенирование белков и ДНК и привели к значительным достижениям в картировании и секвенировании генов человека, а также к открытию новых белков, которые сыграли большую роль в лечении различных заболеваний. Худ был связан с несколькими университетами и организациями, и за свою карьеру он стал соучредителем более десятка компаний. Более поздние новаторские исследования Худа в области системной биологии и системной медицины привели к достижениям в совершенно новых областях.

Калифорнийский технологический институт

С 1970 по 1992 г. Худ был профессором биологии в Калифорнийском технологическом институте. За это время он и его коллеги изобрели первые машины для секвенирования. Одним из значительных вкладов исследователей Калифорнийского технологического института стала раз-

работка флуоресцентных красителей для замены радиоактивных меток, повышения точности и безопасности секвенирования ДНК и помощи в автоматизации процедур. Патенты Худа на автоматический секвенсор ДНК и другие инструменты принадлежали Калифорнийскому технологическому институту и были переданы Applied Biosystems по эксклюзивной лицензии на коммерческое использование. По оценкам New York Times, Калифорнийский технологический институт заработал десятки миллионов долларов на секвенсоре ДНК и связанных с ним патентах, хотя здесь не обошлось без дискуссий, поскольку не все исследователи из лаборатории Худа были названы изобретателями патентов. Как свидетельствует сама природа изобретений, Худ был ведущим сторонником междисциплинарных исследований. В 1989 г. он покинул должность заведующего кафедрой биологии и стал директором отдела молекулярной биотехнологии в Калифорнийском технологическом университете, новом научно-технологическом центре, финансируемом Национальным научным фондом. Примерно в это же время в лаборатории Худа работало более 100 исследователей, что намного больше, чем в аналогичных лабораториях в Калифорнийском технологическом университете. Центр финансировал исследования и разработки новых и улучшенных инструментов, в том числе для секвенирования белков и крупномасштабного секвенирования геномной ДНК. Кроме того, центр также финансировал образовательные и информационные программы для предоставления исследовательского опыта и обучения старшеклассников, студентов, аспирантов и докторантов.

Проект «Геном человека»

Проект «Геном человека» был реализован благодаря появлению такой технологии, как секвенсор ДНК. Для завершения этого масштабного проекта потребовались миллиарды долларов государственного финансирования и исследовательские возможности тысяч ученых. Лаборатория Худа в Калифорнийском технологическом институте, финансируемая Министерством энергетики США и Национальным институтом здравоохранения, стала одним из десятков исследовательских центров в США, Европе и Азии, которые занимались секвенированием генома человека. Проект стартовал в 1990 г. и был завершен в 2003 г. Международный консорциум по секвенированию генома человека (2004 г.) опубликовал научное описание примерно 20–25 тыс. генов человека, сделав их доступными для ученых и тем самым позволив продолжать дальнейшие исследования в области биологии.

По оценкам специалистов, проект «Геном человека» прямо или косвенно сгенерировал более 1 трлн долл. в экономической деятельности, включая поддержку дальнейших научных исследований после его завершения. Правительство США инвестировало 3,8 млрд долл. (примерно 6,1 млрд долл. в ценах 2019 г.) в проект до его завершения и впоследствии выделило 8,5 млрд долл. (примерно 10,2 млрд долл. в ценах 2019 г.) на соответствующие исследования и финансовую поддержку. Это говорит о том, что каждый доллар первоначального федерального финансирования проекта обеспечивал дополнительные 178 долл. экономического производства в США (дополнительные 65 долл. после учета всего федерального финансирования исследований, связанных с геномом человека). Другие исследователи отметили, что данная оценка не учитывала влияние частных инвестиций и технологических инноваций, которые также способствовали последующему росту практического применения геномики. Экономисты в целом считают, что данная оценка является весьма условной, поскольку она не учитывает вклад в улучшение здоровья людей, обусловленное разработкой новых лекарств и диагностических средств. Оценка в 1 трлн долл. может вводить в заблуждение, поскольку она хотя и отражает уровень экономической деятельности, связанной с картированием и секвенированием генома человека и его приложений, но не измеряет результаты напрямую. Рабочие места в научной сфере и в технологиях, а также возможности самих исследователей в противном случае не могли быть продуктивно использованы в других областях исследований. Это не умаляет многих научных и медицинских достижений проекта, например картографирование числа, местоположения, размера и последовательности человеческих генов, производство специфических генов-зондов для выявления носителей генетических заболеваний, открытие новых белков, ведущих к усовершенствованию многих методов лечения, и сравнение различных геномов, которые позволяют составить представление о происхождении человека.

Applied Biosystems

Находясь в Калифорнийском технологическом институте, Худ пытался продать свои изобретения более десятку компаний, прежде чем решил основать свою собственную компанию с помощью венчурного капитала Уильяма Боуза, который с 1972 по 1978 г. был членом совета директоров Cetus Corporation. Applied Biosystems, первоначально Genetic Systems

Company (GeneCo), была основана в 1981 г. в Фостер-Сити, штат Калифорния, с целью коммерциализации технологии, разработанной Худом и его коллегами. Ее первый коммерческий прибор, белковый секвенсор модели 470A, был выпущен в конце 1982 г. Продажи компании, в которой работало около 40 сотрудников, в первый год составили около 400 тыс. долл. В 1983 г. компания Applied Biosystems выпустила свой второй коммерческий инструмент, синтезатор ДНК модели 380A, который был зарегистрирован на бирже NASDAQ, и заработала 5,9 млн долл. В 1986 г. Applied Biosystems представила первый коммерческий секвенсор ДНК. Возможности, которые открывала новая технология, побудили правительство США и ученых всего мира начать исследования в рамках проекта «Геном человека». Несколько компаний представили конкурирующие инструменты для секвенирования, но ни одна из них не повторила технологию флуоресцентных красителей, предложенную Калифорнийским технологическим университетом. Технология улучшалась, и к 1999 г. полностью автоматизированный секвенсор ДНК мог секвенировать до 150 млн пар оснований в год, что значительно продвинуло полное картирование и секвенирование генома человека.

К 2007 г. в Applied Biosystems работало около 1000 сотрудников в восьми странах, а годовой доход составлял 132 млн долл. Компания предлагала более 25 различных автоматизированных инструментов и сотни расходных материалов, химикатов и компонентов.

В 1993 г. Applied Biosystems была приобретена за 330 млн долл. корпорацией PerkinElmer Corporation и преобразована в подразделение Applied Biosystems (позднее PE Applied Biosystems и PE Biosystems). В то время PerkinElmer была крупнейшим в мире производителем инструментов и реагентов для ПЦР, вместе с корпорацией Hoffman – La Roche она продавала наборы реагентов. Подразделение Applied Biosystems продавало автоматические секвенсоры и амплификаторы, или термоциклеры, которые поддерживали зарождающуюся геномную промышленность в разработке новых фармацевтических препаратов, полученных в рамках проекта «Геном человека».

В 1998 г. президент PE Biosystems Майкл Ханкапиллер (из Калифорнийского технологического института) сделал амбициозную ставку на то, что частные компании смогут расшифровать геном человека быстрее, чем группы академических исследователей. Из-за активного участия Applied

Biosystems в проекте «Геном человека» PE Corporation создала Celera Corporation как отдельное бизнес-подразделение под руководством Крейга Вентера, бывшего президента некоммерческого Института геномных исследований, в качестве одного из нескольких независимых конкурентов Международного консорциума ученых, участвующих в проекте «Геном человека». Celera была создана для коммерциализации информации о геноме, что вызвало немало дискуссий. Компания пыталась секвенировать участки генома человека для извлечения впоследствии коммерческой выгоды, отвергая политику открытого доступа к результатам проекта «Геном человека». Позже компания изменила свое решение.

Amgen

В 1980 г. Уильям Боуз нанял Джорджа Ратмана из Abbott Laboratories и Уинстона Сальсера из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе с целью основать компанию Amgen (первоначально Applied Molecular Genetics Inc.) в Таузенд-Оукс, Калифорния. В научный консультативный совет компании входили Лерой Худ, Марвин Карутерс и другие известные ученые. Ратман, главный исполнительный директор (генеральный директор), который заинтересовался технологией рДНК в Abbott Laboratories, считал, что Худ «на несколько лет ускорил развитие всей области биотехнологии». Amgen сосредоточился на молекулярной биологии и биохимии, чтобы разработать методы лечения с использованием технологии рДНК. 17 июня 1983 г. размещение акций Amgen на бирже привлекло почти 40 млн долл. В начале 1980-х гг. Фу-Куен Линь, ученый-исследователь Amgen из Тайваня, и его команда пытались найти и клонировать ген эритропоэтина из гормона, выделенного Юджином Голдвассером из Чикагского университета. Для секвенирования эритропоэтина был использован секвенсор белков Худа. Результатом двухлетнего проекта Amgen стала разработка препарата Ероген для лечения анемии у пациентов, проходящих химиотерапию. Ероген – один из самых успешных препаратов в биотехнологической отрасли, который был прописан более чем 1,5 млн пациентов с момента одобрения его Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 1989 г. В 1984 г. Amgen было создано совместное предприятие с Куоуа Накко Кирин, японской фармацевтической и биотехнологической компанией, для вывода препарата Ероген на мировой рынок. Компания Amgen получила первый патент на рекомбинантный эритропоэтин человека в 1988 г., а Ероген был одобрен

в июне 1989 г. Продажи препарата в первые десять месяцев после выхода на рынок составили около 150 млн долл. С 2003 по 2010 г. продажи Erogen достигли пика примерно в 2,5 млрд долл. в год; в 2019 г. продажи были немногим меньше 900 млн долл.

В 2019 г. в Amgen работало около 22 тыс. сотрудников, при этом выручка составила 23,4 млрд долл., из них более 4 млрд долл. компания инвестировала в новые исследования и разработки. Рыночная капитализация Amgen на 31 декабря 2019 г. составляла 142,6 млрд долл. Самыми продаваемыми препаратами Amgen в 2019 г. были Enbrel, Neulasta, Prolia, Xgeva, Aranesp, Kymriah и Erogen. Amgen также сообщила, что более 30 тыс. пациентов приняли участие примерно в 150 клинических испытаниях новых лекарственных средств. Основные лекарства, разработанные компанией Amgen, приведены в табл. 7.

Институт системной биологии

В декабре 1999 г. Худ покинул Вашингтонский университет и вместе с Аланом Адеремом, американским биологом, специализирующимся в области иммунологии и клеточной биологии, и Реуди Эберсольдом, пионером в области протеомики, основал совместную некоммерческую междисциплинарную биомедицинскую исследовательскую организацию ISB. Организация базируется в Сиэтле, штат Вашингтон, и финансирует новаторские междисциплинарные исследования по проблемам здоровья человека, включая старение, здоровье мозга, рак, а также хронические и инфекционные заболевания. ISB способствует научному сотрудничеству между академическими кругами и промышленностью, выпустив более тысячи научных публикаций и проводя крупные клинические исследования. ISB является филиалом Providence St. Joseph Health, одной из крупнейших в стране некоммерческих систем здравоохранения. Кроме того, она участвует во многих благотворительных мероприятиях.

В 2018 г. организация ISB, где работают более 200 человек, получила почти 22 млн долл. в виде грантов и доходов по контрактам и 3,4 млн долл. в виде пожертвований. Хотя ISB уже внесла значительный научный вклад, многие экономические и социальные результаты нам еще предстоит увидеть, потому что организация проводит исследования в нескольких новых областях, включая системную генетику, научное благополучие и устойчивое сельское хозяйство.

4. Каролин Бертоцци: гликонаука и биоортогональная химия

Последние достижения в области химии и биологии, а также науки, находящейся на пересечении этих двух областей, открывают перед человечеством возможности новых и более эффективных методов лечения и диагностирования различных заболеваний. Сейчас уже известно, что поверхность клеток человека – это не просто гладкий барьер, поверхности клеток покрыты молекулами самых разных форм и размеров. Эта внешняя оболочка клетки, состоящая из гликанов – полисахаридов или олигосахаридов, влияет на взаимодействие клетки с окружающей средой и может даже отражать состояние самой клетки. Гликонаука занимается изучением этих молекул, например с химической или биологической точки зрения. Исследования гликонауки помогают разрабатывать новые лекарства, которые напрямую взаимодействуют с покрытиями клетки, способствуя излечению от заболевания.

Каролин Бертоцци – профессор химической и системной биологии и радиологии в Стэнфордском университете и исследователь Медицинского института Говарда Хьюза – была в авангарде этих исследований и разработок. Она изучает химию клеточных поверхностей, уделяя особое внимание изменениям этих поверхностей в случаях заболевания раком. Каролин Бертоцци стремилась не только достигнуть полного понимания реакций гликанов на здоровые и больные клетки, но и разработать новые методы и технологии для взаимодействия с этими химическими реакциями, чтобы создать необходимые средства диагностики и лечения. Благодаря усилиям ученого была создана совершенно новая область науки – биоортогональная химия. Поскольку Бертоцци стала последним лауреатом премии Лемельсона – MIT по трем тематическим исследованиям, ее изобретения находятся еще в зачаточном состоянии, и полную оценку ее работы можно будет сделать только в будущем. Тем не менее Бертоцци уже опубликовала сотни научных статей, разработала более 60 патентов и выступила соучредителем семи компаний.

Биоортогональная химия, открытие которой приписывают Каролин Бертоцци, одна из самых молодых областей науки, ей всего несколько десятилетий. По словам Бертоцци, «биоортогональные реакции – это химические реакции, которые не взаимодействуют с биологической системой и не мешают ей». Традиционно химики разрабатывали реакции,

протекающие в контролируемой среде. В этой контролируемой среде химии могут точно управлять температурой, давлением и присутствием или отсутствием других молекул, чтобы гарантировать, что введенный реагент взаимодействует с другим химическим веществом – и только с этим химическим веществом – желаемым образом. Сотни лет изучения химии в подобном ключе значительно улучшили понимание атомных и молекулярных структур, природы химических реакций, а также способов разработки и управления желаемой синтетической реакцией. Бертоцци объясняет, что в результате подобных исследований ориентированный на цель химик-синтетик теперь имеет в своем распоряжении впечатляющий набор инструментов для проведения реакций. Однако ученый задается вопросом: а что, если бы задача была обратной, т. е. целевая структура относительно простой, но среда, в которой должны происходить необходимые реакции, была бы настолько химически сложной и неконтролируемой, что никакие две функциональные группы не могли надежно и селективно соединиться в таких условиях? Задача, стоящая перед биоортогональной химией, заключается в том, чтобы идентифицировать химические реакции, которые могут надежно протекать в более сложных средах. При этом первоначально необходимо идентифицировать такие надежные и безопасные реакции у живых животных, чтобы в дальнейшем обеспечить их безопасное протекание и у людей. Рис. 5 иллюстрирует невероятную сложность этого процесса и то, как она соотносится с гликологической наукой Бертоцци. Здесь приводится задача идентификации молекулы Y, которая надежно и безопасно реагирует с X, образуя X–Y, и делает это, не реагируя ни на какие другие молекулы, с которыми она может столкнуться на пути к X.

До недавнего времени химические реакции, отвечающие заданным критериям, не были известны. В нескольких отдельных публикациях, вышедших в 1990-х гг., предполагалось, что такие химические реакции могут существовать или по крайней мере могут быть изобретены с помощью некоторого умного механистического мышления. В 2003 г. команда Бертоцци впервые использовала термин биоортогональный. Выявить биоортогональную реакцию непросто. Слеттен и Бертоцци так описывают этот процесс: как только выявляется химическая реакция с заданными критериями, которая предположительно может протекать в биологической среде – и здесь кроется основная проблема, – исследователям предстоит проверить, протекает ли реакция надежно в водной среде, в среде с биологическими метаболитами, такими как аминокислоты и сахара, затем

испытания проводятся во все более сложных биологических средах, таких как живые клетки и в конечном итоге на подопытных организмах, таких как рыбки или мыши. Этот повторяющийся процесс часто требует творческого подхода к модификации химических структур, участвующих в реакции. Кроме того, недостаточно добиться того, чтобы реакция протекала в этих условиях без нарушения, цель заключается в том, чтобы вызвать некоторые изменения в биологической системе. Следовательно, по крайней мере одна из функциональных групп, участвующих в реакции, должна реагировать с биомолекулами живых систем.

Биоортогональная химия чрезвычайно важна для медицины. Одно из применений, основанное на изучении Бертоцци гликанов на поверхности клетки, заключается в использовании биоортогональных реакций для образования «биоортогональных ручек». На рис. 6 представлена потенциальная ценность такой реакции для медицины. Если X является одним из многих гликанов, которые покрывают внешнюю часть клетки или находятся внутри нее, то можно использовать биоортогональную реакцию с Y, чтобы гарантировать, что Y – и все, что присоединено к Y, – доставляется непосредственно к клеткам, имеющим гликан X. Если X представляет собой гликан, специфичный для клеток с определенным заболеванием, таким как рак, можно использовать биоортогональную реакцию, чтобы пометить больные клетки для разрушения лекарствами или даже для активации естественной защиты организма.

Еще одно потенциальное применение биоортогональной химии может заключаться в создании реакций, которые запускают сборку биоактивных малых молекул *in situ*, потенциально даже «сборку» *in situ* лекарственных средств в месте их действия. Другими словами, биоортогональная реакция может быть использована для сборки эффективного с медицинской точки зрения соединения в месте заболевания, вместо того чтобы пытаться направить готовое медицинское соединение в нужное место. Эта концепция сборки на месте особенно ценна в случаях, когда полное соединение должно быть доставлено внутрь клетки или другой области, но слишком велико, чтобы пройти через связанные мембраны или другие барьеры. Набор соединений на месте не должен ограничиваться синтетическими фармацевтическими препаратами. Теоретически биоортогональные реакции могут также использоваться для создания природных соединений в

определенных местах, которые затем идеально протекают с предполагаемыми биологическими реакциями – новый подход к лечению заболеваний, вызванных отсутствием обычно присутствующих соединений. Еще одним потенциальным применением является извлечение субстрата из структуры, стратегия, получившая название «высвобождение щелчком». Этот подход использует биоортогональную реакцию не для объединения частей нового соединения, а для высвобождения лекарственного средства, предполагаемого агента или белка, которые уже присутствуют в большой молекуле, путем взаимодействия с большей молекулой таким образом, чтобы она высвобождала желаемое лекарственное средство, агент или белок. Иллюстрация этого процесса показана на рис. 7.

Научное влияние

Интерес к биоортогональной химии резко возрос с тех пор, как Бертоцци и ее коллеги представили эту науку в 2003 г. Быстрый рост числа публикаций, содержащих слово «биоортогональные» в заголовках, рефератах или ключевых словах автора с момента введения этого термина в 2003 г., показан на рис. 8. Исследователи начали внедрять множество новых биоортогональных реакций, и теперь доступны наборы, которые помогут неспециалистам использовать биоортогональную химию. Очевидно, что концепция биоортогональной химии быстро превратилась в отдельную область науки.

Как уже отмечалось, Бертоцци опубликовала более 300 статей, фигурирующих в базе данных WOS. Научные публикации Бертоцци были процитированы изданиями WOS более 29 тыс. раз. Наиболее часто ее исследования публикуются в следующих журналах: Journal of the American Chemical Society (51 статья), Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (43 статьи) и Angewandte Chemie International Edition (21 статья). Категории WOS, среди которых чаще всего классифицируются научные публикации Бертоцци, – это биохимия и молекулярная биология (100 статей), многопрофильная химия (89 статей), мультидисциплинарные исследования (57 статей), органическая химия (33 статьи) и биохимические методы исследования (23 статьи). Бертоцци является обладательницей многочисленных премий за вклад в развитие науки.

В ходе своего исследования Бертоцци опубликовала множество статей в соавторстве с учеными из 26 различных стран, в том числе из России.

Технологическое влияние

По состоянию на 1 января 2020 г. Бертоцци принадлежало 64 патента и 23 опубликованных заявки на приобретение патента. Несмотря на новизну работы, ее патенты уже получили 305 ссылок от 90 цитирующих организаций. Основная часть патентов Бертоцци выдана в области химии, 36% – затрагивает сферу приборостроения. Как и в других тематических исследованиях, технологическое влияние изобретения Бертоцци уже можно оценить по упоминаниям о будущих заявках на ее патенты и изобретения. Наиболее часто фигурируют такие организации, как Forma Therapeutics (биофармацевтическая компания), Sofradim Production (французская компания по производству медицинского оборудования), Glycomimetics (биотехнологическая компания, специализирующаяся на онкологических заболеваниях) и Novo Nordisk (крупная транснациональная фармацевтическая компания). Как и в других тематических исследованиях, на патенты Бертоцци опираются несколько исследовательских институтов, в том числе Исследовательский фонд выпускников Висконсина, Обернский университет, Институт Пола Шеррера, Университет Арканзаса и Детская больница и исследовательский центр в Окленде.

Экономическое и социальное влияние

Бертоцци, будучи высокочтимым в академической среде ученым, помимо прочего разрабатывает подход к превращению научных открытий своей команды в новый бизнес. Она является соучредителем семи компаний, часто в сотрудничестве с учениками или коллегами; большинство из них были основаны после 2014 г. Как правило, Бертоцци в каждой учрежденной ею компании выполняет функции консультанта, а не управляющего. Иными словами, она является научным консультантом или председателем научного консультативного совета, что позволяет ей продолжать вести научные исследования. Поскольку большинству основанных ею предприятий всего несколько лет, их эффективность в преобразовании научных достижений в коммерческие предложения пока неизвестна.

Thios Pharmaceuticals

Это была первая компания, соучредителем которой выступила Каролин

Бертоцци вместе со Стивом Розеном, Стефаном Хеммерихом (еще одним бывшим докторантом Розена, который тогда работал в Roche Biosciences) и Тедом Йедноком (на тот момент в Elan Pharmaceuticals). Во время ее постдокторского исследования Розен и Бертоцци обсуждали идею создания компании для разработки лекарств на основе исследований сульфатирования. Сульфатирование – процесс присоединения извлеченного клетками из кровотока сульфата к целевым молекулам, таким как гликопротеины. Это направление нашло отражение в названии компании: thios – греческое слово, обозначающее серу. В итоге Бертоцци покинула лабораторию Розена гораздо раньше, чем планировала, чтобы продолжить работу на факультете Калифорнийского университета в Беркли, и уже после этого они вновь вернулись к идее сульфатирования, основав в 2001 г. компанию Thios Pharmaceuticals.

В 2002 г. компания получила 15 млн долл. в качестве поддержки от венчурных фондов HealthCare Ventures и Skyline Ventures. К 2004 г. в компании работало 24 человека. Брюс Хиронака, бывший тогда президентом и главным исполнительным директором Thios Pharmaceuticals, отмечал, что миссией компании является открытие, разработка и коммерциализация инновационных методов лечения, основанных на биологическом сульфатировании. При создании методов лечения компания использовала два различных пути. Один путь был сосредоточен на использовании сульфатированных молекул в качестве низкомолекулярных лекарств, в то время как другой основывался на использовании сульфатированных молекул в качестве мишеней для лекарственного средства при помощи антител. В идеале ученые надеялись повторить коммерческий успех ингибиторов циклин-зависимой киназы, таких как средство для лечения рака Gleevec. В 2001 г. Gleevec был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения хронического миелоидного лейкоза, а в 2003 г. объем продаж препарата превысил 1,1 млрд долл.

Как это часто бывает со стартапами, Thios Pharmaceuticals не преуспела в разработке новых медицинских методов лечения; компания перестала осуществлять свою деятельность. Однако несмотря на это, компания повлияла на работу многих исследователей. Большая часть собственных исследований Бертоцци в области биоортогональной химии основыва-

ется на реакциях, обнаруженных много десятилетий назад, которые в то время не имели очевидного применения.

Redwood Bioscience

Вторая попытка Бертоцци коммерциализировать свои исследования увенчалась большим успехом. Каролин и ее аспирант Дэвид Рабука основали Redwood Bioscience с целью коммерциализации технологии, которую они назвали SMARTag, инструмента для модификации белков. Технологии, разработанные Redwood, позволяют создавать гомогенные биоконъюгаты.

Перспективная технология SMARTag получила поддержку Catalent Pharma Solutions, компании, которая разрабатывает технологии адресной доставки лекарственных средств (активный и пассивный транспорт), чтобы помочь в разработке фармацевтических препаратов, биопрепаратов и товаров для здоровья потребителей. Технология SMARTag дополнила уже существующую технологию вставки генов Catalent для производства фармацевтических препаратов. В апреле 2013 г. Catalent приобрела эксклюзивную лицензию на продажу технологии SMARTag и в сотрудничестве с Redwood поддержала дальнейшее развитие этой технологии. В октябре 2014 г. Catalent приобрела оставшуюся долю в Redwood. Финансовые подробности сделки не разглашаются. Бертоцци остается членом консультативного совета по биологическим препаратам и членом научного консультативного совета Redwood в Catalent.

Enable Biosciences

В 2015 г. Бертоцци вместе с Джейсоном Цай, Питером Робинсоном и Дэвидом Сефтелом выступила соучредителем третьей компании – Enable Bioscience. Цай и Робинсон – аспиранты в лаборатории Бертоцци. Enable Biosciences фокусируется на диагностике заболеваний на основе антител. Команда разработала технологию ADAP, позволяющую связывать определенные концы ДНК с антигенами, которые используются для обнаружения наличия антител в крови, слюне или других жидкостях организма. Потенциальная экономическая ценность этих тестов заключается в том, что они могут выявить заболевание на ранней стадии и вовремя предотвратить развитие болезни или предпринять более эффективное лечение.

Enable Biosciences – небольшой стартап в Сан-Франциско, который проводит несколько тестов ADAP. Один из этих тестов – тест для прогнозирования диабета 1-го типа – теперь доступен для применения в клинической диагностике. Другие тесты, находящиеся в стадии разработки (и доступные для исследований), используют ADAP для тестирования на наличие пищевой аллергии, целиакии, болезни Лайма, лихорадки Зика и денге, а также на наличие коронавируса-2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2, также известный как коронавирусная болезнь COVID-19).

Palleon Pharmaceuticals

В 2015 г. компания Palleon Pharmaceuticals была основана Джимом Бродериком (предпринимателем в области биотехнологий, который успешно учредил и руководил несколькими биотехнологическими компаниями), Каролин Бертоцци и Полом Крокером (профессором гликоиммунологии и руководителем отдела клеточной сигнализации и иммунологии в Университете Данди в Шотландии). Palleon использует последние достижения в области гликемии для разработки новых методов лечения рака. В настоящее время Palleon предлагает семь различных программ лечения лекарственными препаратами; все эти препараты в настоящее время проходят доклинические испытания.

В основе разработки Palleon лежат научные открытия и достижения, связанные с гликановыми структурами оболочки раковых клеток, а также роль этих оболочек в предотвращении естественной иммунной реакции организма при разрушении опухолей. Активирующий рецепторный комплекс на иммунной клетке будет связываться с активирующим лигандом на раковой клетке, вызывая естественный иммунный ответ организма. Однако ряд рецепторов, известных как сиглека, отключают эту реакцию всякий раз, когда они связываются с одним из многих гликанов, содержащих сиаловую кислоту, которые покрывают поверхность раковой клетки. Нацелить этот «выключатель» было сложно, потому что существует много типов сиглеков и гликанов, содержащих сиаловую кислоту, что приводит к большому числу комбинаций, которые могут вызвать переключение и предотвратить атаку иммунной системы организма на раковые клетки.

InterVenn Biosciences

Компания InterVenn Biosciences была учреждена в 2017 г. Альдо Карраскозо (генеральный директор InterVenn и основатель нескольких технологических компаний), Лиезой Данан (руководитель отдела масс-спектрометрии в Stemcentrx, а ранее докторант и постдокторант в Калифорнийском университете, специализируется на биоортогональной химии и масс-спектрометрии), Карлито Лебрилла (выдающийся профессор химии Калифорнийского университета в Дэвисе, где его лаборатория специализируется на масс-спектрометрии) и Каролин Бертоцци. InterVenn сочетает искусственный интеллект с масс-спектрометрией для создания технологических платформ, которые поддерживают диагностику и мониторинг различных заболеваний, а также прогнозируют эффективность потенциальных методов лечения. Компания проводит исследования по шести препаратам, предназначенным для лечения онкологических заболеваний. Как и в случае с другими новыми биотехнологическими компаниями, продукция InterVenn еще не поступила в продажу. Их самый передовой продукт – анализ крови, позволяющий выявить рак яичников на ранней стадии – проходит клиническую проверку. Рак яичников имеет значительно более высокие показатели выживаемости, если его лечить до того, как он распространился на другие органы, но только у 20% пациентов удается диагностировать рак яичников на ранних стадиях, поскольку болезнь обычно протекает бессимптомно. Рак яичников – пятая по частоте причина смерти от рака среди женщин в США. Это заболевание является причиной смерти каждой 108 женщины. Итоги клинических испытаний ожидаются в апреле 2021 г., но первоначальные результаты свидетельствуют о том, анализ крови InterVenn неизменно позволяет отличать злокачественные опухоли от доброкачественных. Инвесторы в биотехнологии выделили 9,4 млн долл. на разработку анализа крови, выявляющего рак яичников. InterVenn по-прежнему остается небольшой компанией, в которой работает 25 человек.

OliLux Biosciences

В 2019 г. OliLux Biosciences была основана Мирей Камариза, Каролин Бертоцци и Ману Пракаш (профессор биоинженерии в Стэнфорде, где он специализируется на недорогих инновациях, которые делают науку и медицину доступными для развивающихся стран). Эта новая компания сосредоточена на разработке быстрого и недорогого диагностического теста

на туберкулез. Тест основан на исследовании, проведенном Камаризой и Бертоцци. Они создали краситель, который флуоресцирует в течение одного часа при соединении с живыми микобактериями, вызывающими туберкулез. Краситель, который смешивается с мокротой (слизь, выделяемая из трахеи или легких), не флуоресцирует, если бактерии туберкулеза отсутствуют; не требует дополнительных этапов обработки.

Хотя существуют и другие тесты на туберкулез, они, как правило, более дорогие, более сложные или менее эффективные. Кроме того, поскольку краситель реагирует только на живые микобактерии, его можно использовать как доступный метод не только для определения того, есть ли у человека туберкулез, но и определения насколько пациент заразен. Некоторые штаммы туберкулеза становятся устойчивыми к определенным лекарствам, потому что пациенты слишком рано прекращают лечение.

Число случаев заболевания туберкулезом в США значительно снизилось: менее трех случаев на 100 тыс. человек ежегодно. Однако болезнь продолжает разорять развивающиеся страны, и ее влияние на смертность во всем мире очень значительно. Туберкулез по-прежнему является одной из десяти основных причин смерти. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. туберкулезом заболели 10 млн человек, из них 1,4 млн человек умерли. Международные усилия по борьбе с туберкулезом продолжаются. Хотя влияние диагностического теста *OliLux* еще недостаточно изучено, он может стать ценным инструментом в глобальной борьбе с туберкулезом.

Приложение

Рисунок 1. **Логическая модель использования изобретения**

Рисунок 2. **Пути распространения изобретений**

Рисунок 3. **Распределение патентов, зарегистрированных лауреатами премии Лемельсона – MIT, по технологическим секторам**

Рисунок 4. **Распределение патентов Худа по отраслям**

Рисунок 5. **Пример общей биоортогональной реакции, $X+Y \rightarrow X-Y$**

Рисунок 6. **Иллюстрация типичной биоортогональной реакции, $X+Y \rightarrow X-Y$ как пример «биоортогональной ручки»**

Рисунок 7. **Научные публикации по биоортогональной химии**

Таблица 1. **Лауреаты премии Лемельсона – MIT по отраслям промышленности**

Отрасль промышленности	Число лауреатов премии
Нанотехнологии	8
Биотехнология (кроме нанобиотехнологии)	4
Производство компьютерного и периферийного оборудования	3
Медицинское оборудование	3
Полупроводники и электронные устройства	2
Компьютерное программирование и издание программного обеспечения	2
Производство аккумуляторных батарей	1
Аудио и другое коммуникационное оборудование	1
Обработка данных и сопутствующие услуги	1
Производство электронных компонентов	1
Производство промышленного оборудования	1
Измерительные приборы	1

Примечание. Лауреаты премий могут иметь изобретения более чем в одной отрасли. Описания отрасли соответствуют наиболее близкому шестизначному отраслевому коду NAICS или комбинации аналогичных кодов NAICS.

Таблица 2. Суммарные показатели научного воздействия изобретений лауреатов премии Лемельсона – MIT: 1955–2020

Научные статьи	3786
Всего цитирований	334 704
Среднее число цитирований на публикацию	88.4
Уникальные научные журналы	682
Уникальное ключевое слово плюс ключевые слова	8327

Таблица 3. Публикации лауреатов премии Лемельсона – MIT в журналах

Журнал	Число публикаций
Applied Physics Letters	270
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	233
Journal of the American Chemical Society	195
Journal of Applied Physics	115
Macromolecules	106
Advanced Materials	93
Biomaterials	72
Science	66
Angewandte Chemie International Edition	61
Nature Biotechnology	49
Nano Letters	48
ACS Nano	43
Nature Communications	41
PLOS One	40
ACM Transactions on Graphics	39
Langmuir	37
Chemistry of Materials	35
Journal of Controlled Release	34
Journal of Vascular Surgery	34
Nature	34

Таблица 4. **Патенты, прямые ссылки и цитирующие организации**

Год получения премии	Изобретатель	Патенты – всего	Прямые ссылки – всего	Цитирующие организации – всего
1995	Боландер	14	242	73
1996	Бойер – Козн	45	690	273
1997	Энгельбарт	21	270	97
1998	Лангер	831	7487	1369
1999	Мид	90	2824	414
2000	Фогарти	215	8259	795
2001	Курцвейл	117	883	232
2002	Камен	479	4560	830
2003	Худ	72	1377	309
2004	Холоньяк	64	613	187
2005	Норрис	115	1432	441
2006	Фергасон	133	3065	624
2007	Свагер	117	425	126
2008	ДеСимоун	206	1698	403
2009	Миркин	222	1267	380
2010	Бертоцци	87	305	90
2011	Роджерс	182	2539	563
2012	Квейк	265	2893	500
2013	Белчер	70	182	90
2014	Бхатия	68	717	168
2015	Уитакр	27	347	81
2016	Раскар	129	1349	336
2017	Чжан	203	684	139
2018	Фон Ан	12	128	49
2019	Фризен	87	37	22
Итого		3 871	41653	5972

Примечание. Прямые ссылки не включают самоцитирование из последующих работ изобретателя. Для прямых ссылок сумма строк превышает общее число, поскольку патенты могут иметь несколько прямых ссылок (в том числе на более чем одного автора из этого списка); при подсчете общего числа исключен двойной счет отдельных патентов. Для цитирующих организаций сумма строк превышает общее число, поскольку организации могут обладать одним или несколькими патентами, которые ссылаются на одного или нескольких авторов из этого списка; в целом исключен двойной счет цитирующих организаций. Ссылающиеся организации могут включать частных лиц, корпорации и учреждения, а также их подразделения, дочерние компании и филиалы. В силу этого некоторые компании или учреждения могут быть учтены более одного раза (например, если дочерняя компания владеет частью патентов организации).

Таблица 5. **Основные препараты, выпускаемые компанией Genentech**

Препарат	Год, когда препарат был одобрен	Назначение	Результат
Humulin	1982	Синтетический человеческий инсулин для больных диабетом	Снижение риска аллергической или воспалительной реакции на инсулин животного происхождения (также уменьшило опасения по поводу нехватки инсулина животного происхождения в 1970-х гг.)
Protropin	1985	Лечение детей, страдающих нарушением роста, вызванное неспособностью вырабатывать собственный гормон роста	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение риска летального исхода с синдромом Крейтцфельда – Якоба, наблюдаемое у пациентов, принимающих гормон роста, полученный из трупов • Улучшение результатов у некоторых детей, страдающих нарушением роста
Activase	1987	Лечение пациентов с острым ишемическим инсультом (внезапным инсультом)	Снижение случаев сердечной недостаточности и снижение риска смертности
Actimmune	1990	Часть схемы приема лекарств, применяемой для лечения хронической гранулематозной болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение частоты и тяжести серьезной инфекции • Отсроченное прогрессирование заболевания у больных злокачественным остеопетрозом
Pulmozyme	1993	Лечение симптомов муковисцидоза	Улучшенная функция легких <ul style="list-style-type: none"> • Сниженный риск инфекции дыхательных путей
Rituxin	1997	Лечение множества заболеваний, включая неходжкинскую лимфому, хронический лимфолейкоз и ревматоидный артрит	Длительная ремиссия у пациентов с неходжкинской лимфомой <ul style="list-style-type: none"> • Улучшение уровня ремиссии при остром лимфобластном лейкозе • Уменьшение признаков и симптомов ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени
Herceptin	1998	Лечение метастатического рака груди и рака желудка на ранней стадии	Снижение темпов развития болезни
Xolair	2003	Лечение аллергической астмы и хронической крапивницы, вызванных неизвестными причинами	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение аллергической реакции • Сниженный риск приступов астмы
Avastin	2004	Лечение метастатического рака толстой кишки, прямой кишки и других видов онкологических заболеваний	Подавляет рост новых кровеносных сосудов, чтобы снизить рост раковых клеток <ul style="list-style-type: none"> • Предотвращение или замедление потери зрения, связанной с возрастной дегенерацией желтого пятна
Lucentis	2006	Лечение влажной возрастной дегенерации желтого пятна	Предотвращение или замедление потери зрения, связанной с возрастной дегенерацией желтого пятна

Примечание. Следует иметь в виду, что все лекарственные или гормональные методы лечения сопряжены с риском серьезных побочных эффектов, которые должны быть сопоставлены с потенциальными преимуществами лечения.

Таблица 6. **Крупнейшие лицензиаты патентов Бойера и Козна**

Компания	Выплата роялти, миллионы долларов	Основные выпускаемые препараты
Amgen	54.8	Epogen, Procrit, Neupogen
Eli Lilly and Company	36.7	Humulin (with Genentech)
Genentech	34.7	Humulin, Protropin, Activase, Pulmozyme, Actimmune
Schering-Plough	18.0	Intron A
Johnson & Johnson	13.4	Procrit
Merck	10.1	Recombivax HB
Abbott	9.8	Various in vitro human immunodeficiency virus (HIV) diagnostics
Novo-Nordisk	8.7	Novolin
Genetics Institute	5.9	Recombinate
Chiron Corporation (merged with Cetus Corporation)	5.1	Proleukin, Betaseron

Примечание. В таблице представлены оригинальные названия компаний и препаратов, которые они выпускают.

Таблица 7. **Основные лекарства, выпускаемые компанией Amgen**

Препарат	Год, когда препарат был одобрен	Назначение	Результат
Epogen	1989	Лечение анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на диализе, и пациентов, не находящихся на диализе; позже одобрен для лечения анемии, вызванной химиотерапией и некоторыми препаратами против ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> • Снижена потребность в переливании крови за счет увеличения уровня гемоглобина • Пациенты сообщают об улучшении общего физического самочувствия
Neupogen	1991	Профилактика инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом, проходящих химиотерапию	Снижение риска инфицирования и связанной с инфекцией смертности у пациентов, проходящих химиотерапию
Enbrel	1998	Лечение воспалительных состояний, в том числе ревматоидного артрита от умеренного до тяжелого, а также бляшечного псориаза от умеренного до тяжелого	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение уровня боли и усталости • Замедление процесса поражения суставов
Aranesp	2001	Лечение анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на диализе, и пациентов, не находящихся на диализе	Позволяет эритропоэтину (см. Epogen) дольше оставаться в организме
Neulasta	2002	Лечение нейтропении, нехватки определенных лейкоцитов у пациентов, проходящих химиотерапию, которая стимулирует рост лейкоцитов	Снижение риска инфекции и связанной с ней смертности у пациентов, проходящих курс химиотерапии
Sensipar/Mimpara	2004	Лечение повышенного уровня паратиреоидного гормона у пациентов с хроническим заболеванием почек, находящихся на диализе	Профилактика заболеваний костей за счет снижения количества паратиреоидного гормона, кальция и фосфора в организме
Vectibix	2006	Лечение рака прямой кишки, который распространился или обострился во время или после химиотерапии	Замедление развития метастатического колоректального рака
Prolia	2010	Лечение постменопаузального остеопороза	Сниженный риск переломов позвонков и переломов бедра
Xgeva	2010	Профилактика заболеваний, связанных со скелетом, у больных раком на поздних стадиях с повреждением костей	Снижение уровня боли и снижение риска переломов костей
Kyprolis	2012	Лечение пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой	<ul style="list-style-type: none"> • Отсроченное развитие множественной миеломы • Сокращение числа дней лечения за счет повышения эффективности

Примечание. Все лекарственные препараты имеют серьезные побочные эффекты, которые необходимо сопоставить с потенциальными преимуществами лечения.

Обзор выполнен на основе следующих публикаций:

1. Miller, Benjamin M., Metz, David, Schmid, Jon, Rudin, Paige M., Blumenthal, Marjory S. (2021), *Measuring the Value of Invention. The impact of Lemelson – MIT Prize Winners' Inventions*. RAND Corporation. Santa Monica, Calif., 2021. – www.rand.org

Аэронавтика и космос

Биотехнологии и генетика. Сельское хозяйство, пищевая и химическая промышленность

Информационные
и телекоммуникационные технологии и
вычислительная техника

Исследования в области ядерной
и квантовой физики

Медицинские технологии
и оборудование

Нанотехнологии и новые материалы,
микроэлектроника

**Социальные и экономические науки
и статистика**

Энергетика и транспорт

Экология и рациональное
природопользование