



УДК 577.112.6:577.112.4:608.1

## ЗАЗЕРКАЛЬЕ БИОТЕХНОЛОГИИ: D-БЕЛКИ КАК ОБЪЕКТЫ ПАТЕНТНОЙ ОХРАНЫ

© 2021 г. И. Б. Никитина\*, #, И. В. Горетова\*, И. В. Федосеев\*

\*Федеральный институт промышленной собственности, Россия, 125993 Москва, Бережковская наб., 30/1

Поступила в редакцию 10.11.2020 г.

После доработки 28.11.2020 г.

Принята к публикации 01.12.2020 г.

Статья посвящена патентованию белков, включающих D-изоформы аминокислот, возможным проблемам и перспективам. Ввиду удешевления процесса твердофазного синтеза и появления модифицированных рибосом, способных использовать нестандартные аминокислоты для рибосомного синтеза, технологии биосинтеза белковых конструкций с нестандартными аминокислотами в их составе относятся к наиболее перспективным и быстроразвивающимся направлениям биотехнологии, наравне с технологиями редактирования генома. В статье приведены материалы, указывающие на актуальность и интерес изобретателей к этой области. Поскольку изменение аминокислотной последовательности известного белка, состоящей из цепочки L-аминокислот, путем замены исходных L-аминокислот на D-стереоизомеры приводит к существенным и часто неожиданным функциональным и физико-химическим изменениям белка, это открывает широкие перспективы для создания новых лекарственных препаратов, ферментов, пестицидов и иных белковых продуктов, использующихся в медицине, пищевой, сельскохозяйственной и легкой промышленности. Также в статье затронута тема изменения стандартов Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС), касающихся представления последовательностей, в части отображения D-аминокислот в последовательностях согласно стандарту ST.25 или ST.26 ВОИС. Описаны потенциальные проблемы, которые могут возникать в процессе патентной экспертизы при рассмотрении подобных заявок, например, в случае идентичных последовательностей D- и L-белков, обладающих разными биологическими свойствами.

*Ключевые слова:* D-белок, D-аминокислота, D-форма, зеркальный белок, стереохимия, изомеры, перечень последовательностей аминокислот, патент

DOI: 10.31857/S0132342321050328

### ВВЕДЕНИЕ

Как известно, олигопептиды, полипептиды и белки состоят из аминокислотных остатков, ковалентно соединенных между собой пептидными связями [1]. В рибосомном синтезе белков преимущественно принимают участие 20 стандартных, так называемых канонических аминокислот, кодируемых триплетным кодом. Расположение заместителей вокруг  $\alpha$ -атома углерода определяет хиральность (или конфигурацию) каждого аминокислотного остатка. В случае стандартных аминокислот (кроме глицина) существуют так называемые D- и L-стереоизомеры; в изолейцине и треонине присутствует второй хиральный центр в  $\beta$ -атоме углерода, что дает два дополнительных стереоизомера.

В живых организмах в рибосомном синтезе белков принимают участие L-изомеры. Строение рибосом и тРНК высококонсервативно и схоже для всех живых организмов, что определяет L-изомерную чистоту природных белков и не допускает биологический синтез белков, построенных из D-аминокислотных остатков (D-белки). В то же время в некоторых белках было обнаружено присутствие D-аминокислот, что обуславливается уже последующими посттрансляционными модификациями L-аминокислот в белковой цепи.

Исследования, проводимые в последние десятилетия, показали, что биологическая активность L- и D-энантиомеров различается, причем отличия – довольно существенные [2, 3]. Впервые данные различия были установлены для полипептидов, специфично связывающихся с лигандами, среди которых D-полипептиды и природные L-полипептиды проявляли разные свойства хиральной специфичности на определенных субстратах. В частности, D-белки не связываются с

Сокращения: ВОИС – Всемирная организация интеллектуальной собственности (WIPO); РСТ – Договор о патентной кооперации (Patent Cooperation Treaty).

# Автор для связи: (тел.: +7 (499) 240-61-32; эл. почта: otd1331@rupto.ru).

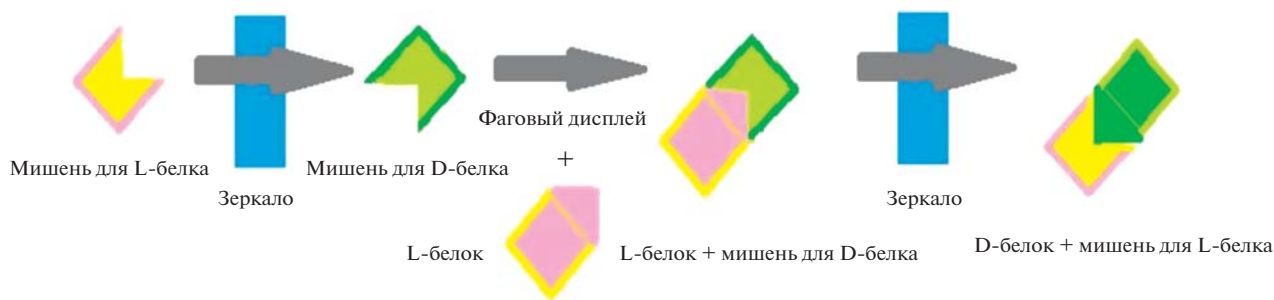


Рис. 1. Принцип работы зеркального фагового дисплея.

лигандами, характерными для их L-изомеров, однако связываются с соответствующими D-изомерами таких лигандов. Было показано, что это свойство D-белков, скорее всего, обуславливает их устойчивость к протеолитическим ферментам [4].

Свойства D-белков – обширная и недостаточно изученная область белковой инженерии. Исследования в этой области могут привести к обнаружению большого множества потенциальных объектов патентной защиты.

Обнаруженные различные свойства хиральной специфичности L- и D-белков и полипептидов открыли, по меньшей мере, следующие перспективы в медицинской биотехнологии: создание более устойчивых к эндогенному протеолизу форм терапевтически активных белков, выступающих основой пролонгированных форм лекарственных средств с минимальными побочными эффектами; возможность создания новых терапевтически активных белков, обладающих уникальными свойствами и не имеющих известных L-аналогов.

Было показано, что введение D-аминокислотных остатков меняет спектр активности белков. Так, на основе микробных полипептидов, содержащих D-аминокислоты, были разработаны новые типы антибиотиков [5, 6], отличающиеся высокой эффективностью и продолжительностью действия. К таким антибиотикам относятся грамицидин, бацитрацин, актиномицин, валиномицин и многие другие. Они разрушают мембраны бактериальных клеток путем формирования ионных каналов [7].

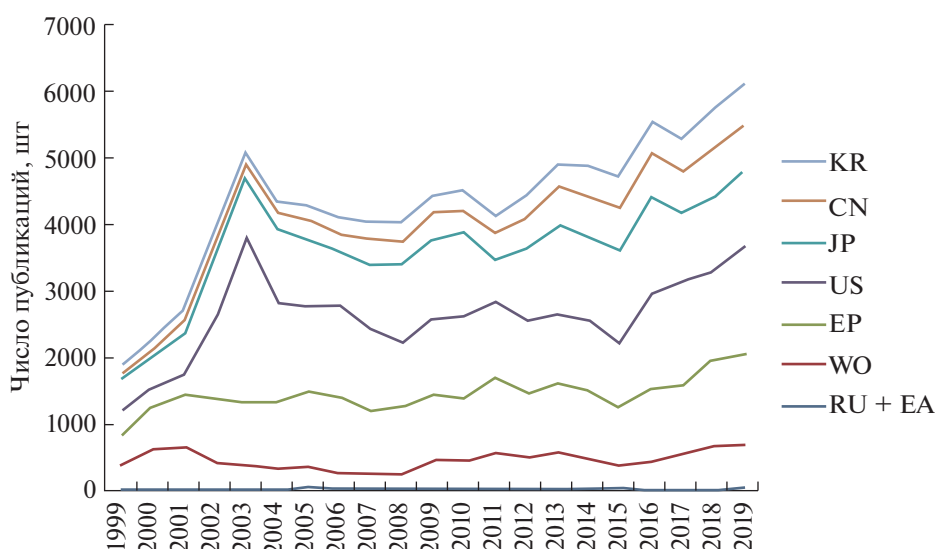
Также созданы полипептиды, состоящие исключительно из D-аминокислот, способные специфично связываться с L-белком-мишенью [8]. Так, полипептид FOXO4 DRI (энантиомер фрагмента транскрипционного фактора fork head box O4), полностью состоящий из D-аминокислот, в отличие от пептида с идентичной аминокислотной последовательностью в L-изоформе, селективно устранял стареющие клетки дозозависимым образом посредством ингибирования ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), а также значительно уси-

ливал способность вемурафениба и траметиниба уничтожать устойчивые к терапии клетки меланомы LOX-IMVI.

Создание белков, содержащих отдельные D-аминокислоты или полностью состоящих из D-аминокислот, стало возможным благодаря развитию технологий синтеза белковых конструкций. К ним относятся удешевление процесса твердофазного синтеза и развитие технологии зеркального фазового дисплея, а также появление модифицированных рибосом, способных использовать D-аминокислоты.

Зеркальный фаговый дисплей, базирующийся на классическом фаговом дисплее, представляет собой способ проведения скрининга больших библиотек D-пептидов, способных связываться с L-белками. Если L-пептид связывается с D-мишенью, то D-пептид связывается с L-мишенью [2, 9]. При проведении скрининга последовательность ДНК, кодирующую необходимый пептид, сливают с геном белков оболочки бактериофагов и вводят в вектор. Гены слитных белков экспрессируют, продукт биосинтеза очищают и наносят на поверхность, содержащую иммобилизованные D-белки-мишени. Несвязавшиеся пептиды смывают, а оставшиеся элюируют. Бактериофаги не способны продуцировать D-пептиды, поэтому иммобилизуют именно D-белки, синтезируемые химическим путем. Принцип работы зеркального фагового дисплея схематично представлен на рис. 1.

Ограничения твердофазного синтеза не позволяют создавать крупные белки, поэтому в последнее время особое внимание уделяется возможности рибосомного синтеза D-пептидов и белков. Так, исследования ведутся как в области модификации рибосом, которые позволяют последним взаимодействовать с нестандартными аминокислотами, в том числе с D-аминокислотами, например, за счет мутаций в пептидилтрансферазном центре 23S рРНК рибосом *Escherichia coli* [10], так и в области оптимизации тРНК, несущих необходимые D-аминокислоты, например, в части подбора соответствующих аминокислот-тРНК-синтаз или рибозимов [11].



**Рис. 2.** Динамика публикаций патентных документов на D-белки за 1999–2019 гг. по странам. KR – патентное ведомство Республики Корея; CN – патентное ведомство Китайской Народной Республики; JP – патентное ведомство Японии; US – патентное ведомство США; EP – Европейское Патентное Ведомство; WO – Всемирная организация интеллектуальной собственности (ВОИС); RU + EA – патентное ведомство России (Роспатент) и Евразийское патентное ведомство (ЕАПВ).

Таким образом, в ближайшем будущем возможно создание высокоэффективной системы рибосомного синтеза D-белков, что, естественно, будет стимулировать привлечение инвестиций для инновационных разработок и приведет к увеличению количества патентных заявок в данной области.

Цель данной работы – анализ возможностей патентования белковых объектов, включающих D-формы аминокислот, с выявлением проблематики и перспектив в данной области биотехнологий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Открытие различий в хиральной специфичности L- и D-изомеров аминокислот стимулировало появление патентов на D-белки.

Наибольшую инновационную привлекательность обуславливает тот факт, что биологическая активность белка в D-форме, как правило, не будет идентична его биологической активности в L-форме. При этом невозможно однозначно прогнозировать характер изменений биологической активности D-энантиомеров белков только на основании гомологии их аминокислотных последовательностей с L-энантиомерами.

В качестве наглядного подтверждения можно привести результаты недавнего исследования свойств хиральной специфичности олигопептидных молекул, которые продемонстрировали неожиданное изменение биологических свойств пептидов на прямо противоположные [12].

Так, дипептиды в L-форме (L-Glu–L-Trp-OH, L-Glu–(L-Trp-OH)-OH) и их стереоизомеры в D-форме (D-Glu–D-Trp-OH, D-Glu–(D-Trp-OH)-OH) демонстрировали противоположные свойства: L-пептиды проявляли иммуностимулирующий эффект, в то время как D-пептиды – иммуносупрессивный.

Следовательно, весь имеющийся пласт информации о строении L-белков и о проявлении ими биологических функций, исходя из особенностей их структуры, не может быть экстраполирован на функционирование их D-изоформ при разработке новых структур D-белков, что открывает значительные перспективы в патентовании изобретений в данной области биотехнологий.

Анализ патентной активности в области изобретений, относящихся к белковым объектам, включающим D-формы аминокислот, показал стабильную динамику роста публикаций патентных документов, включая опубликованные заявки и патенты, за последние двадцать лет – с 1999 по 2019 гг. – по патентным ведомствам стран, входящих в IP-5 (пять офисов интеллектуальной собственности), а также России и международным патентным ведомствам – Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС) и Евразийскому патентному ведомству (рис. 2).

Выбранные для анализа патентной активности в рамках данной статьи патентные ведомства указанных стран наиболее полно отражают ситуацию на рынке интеллектуальной собственности. Так, ведомства IP5 совместно обрабатывают ~80% мировых патентных заявок и 95% междуна-

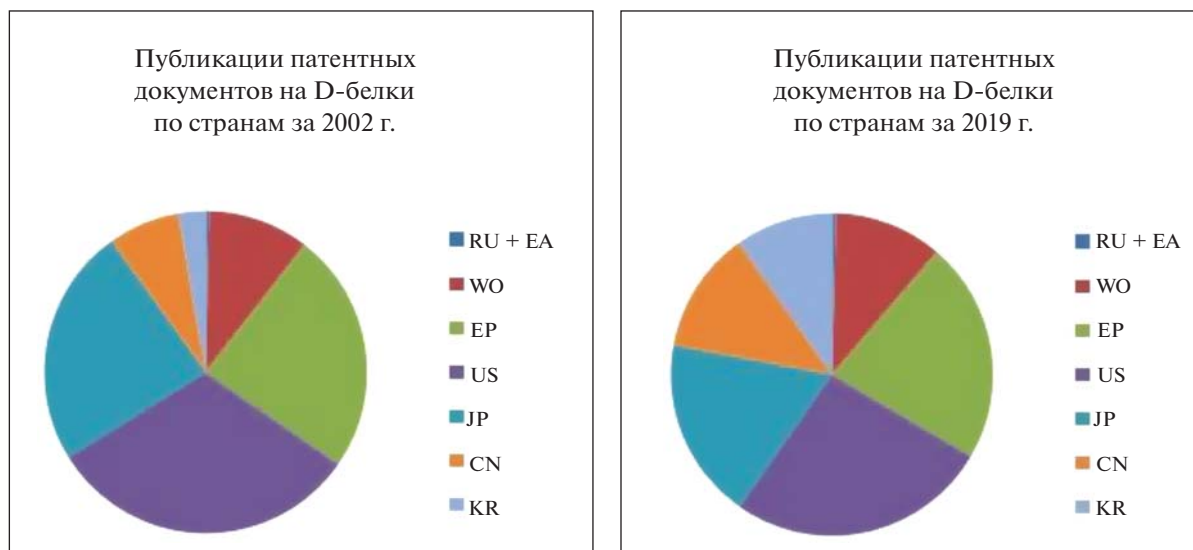


Рис. 3. Соотношения публикаций патентных документов на D-белки по странам в 2002 и 2019 гг. Расшифровку обозначений см. в подписи к рис. 2.

родных заявок, поданных в соответствии с Договором о патентной кооперации (РСТ). Члены IP5 – Европейское патентное ведомство (ЕПВ), Патентное ведомство Японии (ЯПО), Корейское ведомство интеллектуальной собственности (КИПО), Национальное управление интеллектуальной собственностью Китайской Народной Республики (СНИРА) и Ведомство США по патентам и товарным знакам (USPTO).

Выявлены два основных пика активности в начале и конце исследуемого временного периода и незначительные колебания в середине. Первый пик можно наблюдать с начала 2000-х гг., что, наиболее вероятно, связано с описанием различий в свойствах хиральной специфичности L- и D-аминокислот [2, 3], которое привело к интенсификации научных исследований в данной области биотехнологий и активной коммерциализации результатов в виде патентов на D-белки с новыми свойствами. Однако получение D-стереоизомеров белков в те годы было сопряжено со значительными трудностями их синтеза, сложно масштабируемого и требующего значительных финансовых затрат, что обуславливает спад активности и некоторую стагнацию в середине 2000-х гг.

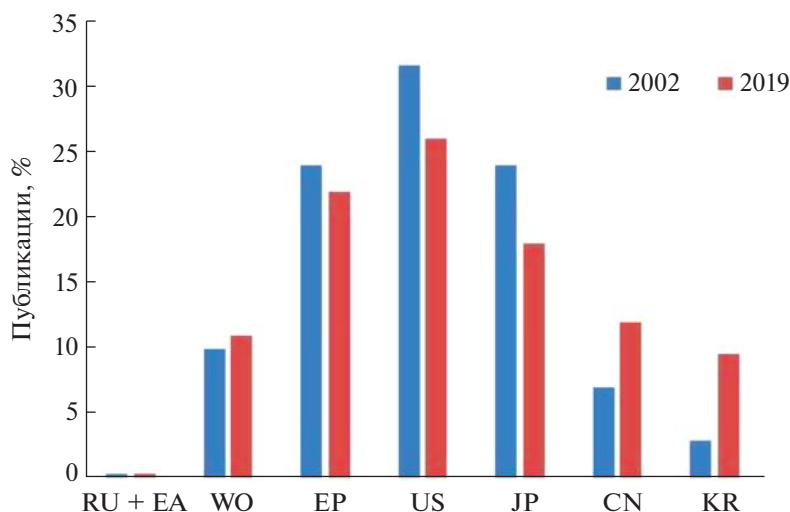
**Развитие технологий твердофазного синтеза привело к росту числа патентов о D-белках.** С 2016 г. наметился значительный рост публикаций патентных документов в данной области, который сохраняется последние несколько лет. Увеличение за последние годы количества патентных документов на изобретения, относящиеся к D-белкам, связано с развитием технологий автоматизированного твердофазного синтеза полипептидов,

благодаря которым становится широкодоступным создание непосредственно молекул D-полипептидов. С помощью технологии зеркального фагового дисплея можно проводить моделирование структур белков, включающих D-энантиомеры аминокислот. Также возможно создание полностью зеркальных белков, т.е. белков, характеризующихся одинаковой аминокислотной последовательностью, но отличающихся оптическими изомерами аминокислот и биологическими свойствами.

**Динамика публикации патентов, посвященных D-белкам, в разных странах за последние 20 лет.** Имеющиеся данные позволяют сделать вывод об огромном потенциале разработок с использованием D-белков и повышении интереса изобретателей к данной области. Так, если исходить из соотношения публикаций патентных документов, относящихся к изобретениям в области D-белков, по странам в периоды подъема активности в 2002 и 2019 гг., то можно судить о том, что бесспорные лидеры – изобретатели США. Чуть менее, но все же достаточно активны изобретатели, подающие заявки в Европейское патентное ведомство и Патентное ведомство Японии, за ними следуют Китай, Республика Корея, и, конечно, вызывает интерес подача международных заявок по системе РСТ. Можно заметить интерес к патентованию в России и на территориях, охватываемых патентами Евразийского патентного ведомства, но в значительно меньшей степени, что говорит о развивающемся рынке технологий (рис. 3).

Отдельно обращает на себя внимание изменение соотношений публикационной активности по странам в периоды подъема интереса к патентованию изобретений в области D-белков, а





**Рис. 4.** Патентная активность в области D-белков по странам в 2002 и 2019 гг. Расшифровку обозначений см. в подписи к рис. 2.

именно в 2002 и 2019 гг., в процентах к общему числу публикаций по выбранным для анализа странам. Так, у ряда наиболее активных в патентовании D-белков стран несколько снизился интерес к данной области: США понизили активность с 32% в 2002 г. до 26% в 2019 г., как Япония – с 24 до 18% и Европа – с 24 до 22% соответственно. Однако значительно возросла активность в Республике Корея – с 3% в 2002 г. до 10% в 2019 г. и КНР – с 7 до 12%, число международных заявок также увеличилось – с 10 до 11% соответственно (рис. 4).

Как мы можем видеть, лидеры постепенно сдают позиции в инновационных разработках на тему зеркальных белков, уступая в росте активно развивающимся рынкам Республики Корея и КНР.

**Сложности патентования D-белков.** Ввиду того, что D-белки относятся к развивающейся области белковой инженерии, в процессе патентования таких объектов можно столкнуться с рядом специфических проблем, поскольку большая часть изобретений в области белковой химии и, соответственно, наработанная ранее практика патентной экспертизы были связаны преимущественно с природными L-белками, методами их синтеза и применения.

Так, основной характеризующий белок признак в формуле изобретения – его аминокислотная последовательность, которая, согласно национальному законодательству Российской Федерации (п. 53(6) и п. 51 Требований к документам заявки на выдачу патента на изобретение [13]), а также Правилу 5.2 Инструкции к Договору о патентной кооперации [14], должна быть представлена в Перечне последовательностей в описании

изобретения. При этом Перечень последовательностей должен быть оформлен согласно соответствующему стандарту ВОИС.

В настоящий момент действует стандарт ST.25 ВОИС [15], и в качестве рекомендуемого указан стандарт ST.26 ВОИС [16], который вступит в силу с января 2022 г., прекратив действие предыдущего стандарта.

Согласно определению, изложенному в стандарте ST.25 ВОИС, п. 2 (iv), “аминокислоты” – такие L-аминокислоты, которые обычно встречаются в натуральных белках и перечислены в табл. 3 Приложения 2. Последовательности аминокислот, которые содержат, по крайней мере, одну D-аминокислоту, не предназначены для включения в данное определение”.

Следовательно, стандарт ST.25 ВОИС явно исключал D-полипептиды и D-белки из требований к перечню, предъявляемых к L-белкам, что делало необязательным предоставление аминокислотной последовательности.

Стандарт ST.26 ВОИС дает новое определение: “Аминокислота” означает любую аминокислоту, которая может быть представлена любым из символов, указанных в Приложении I (см. раздел 3, табл. 3). Такие аминокислоты включают, среди прочего, D-аминокислоты и аминокислоты, содержащие модифицированные или синтетические боковые цепи. Аминокислоты будут истолкованы как немодифицированные L-аминокислоты, если они далее не описаны в таблице характеристик как модифицированные в соответствии с параграфом 30”.

Таким образом, ST.26 ВОИС, в противовес ST.25 ВОИС, вводит аналогичные требования к D-белкам, какие раньше предъявлялись только к

L-белкам, с учетом указания, что аминокислоты в составе белка представлены в D-форме. Изменения, произведенные в ST.26 ВОИС, — следствие повышенного интереса изобретателей к тематике D-белков и белков, содержащих D-аминокислоты, в такой степени, что это повлекло преобразование стандартов представления материалов патентной заявки для экспертизы.

Следует отметить, что Международная патентная классификация (МПК) не содержит соответствующих рубрик для белков, включающих D-аминокислоты, в то время как в Совместную патентную классификацию (СПК) в 2013 г. введены такие рубрики к отдельным терапевтически активным белкам. Однако информационный поиск по данным рубрикам из СПК будет иметь отношение только к малому числу конкретных белков, в то время как стереохимическим модификациям могут быть подвергнуты тысячи других известных белков, рубрики по включению D-аминокислот в состав которых не предусмотрены в СПК.

Ввиду того, что в предыдущие годы большая часть заявок по новым полипептидам и белкам относилась только к L-белкам, то и существующий объем данных, касающийся их аминокислотных последовательностей, размещен в базах данных без учета оптических изомеров аминокислот в их составе, что в дальнейшем может привести к трудностям в проведении информационного поиска, связанным с проблемой в установлении отличий последовательности нового D-белка от известного L-белка с такой же аминокислотной последовательностью, но имеющего иные биологические свойства.

Учитывая вышеуказанную проблему, а также требования ST.26 ВОИС, возникает необходимость указания D-изомеров в примечаниях к предоставляемой аминокислотной последовательности, что должно быть отражено в существующих базах данных, таких как GenBank и UniProtKB/SwissProt. Отсутствие такой информации препятствует проведению корректного патентного поиска.

Кроме того, на сегодняшний день невозможно судить о биохимических свойствах D-белков по свойствам гомологичных им L-белков. Это связано с отсутствием массива информации о структурах и биологических свойствах D-белков, в отличие от природных L-белков.

Помимо этого, ввиду сложности рибосомного синтеза D-полипептидов, особенно в части оптимизации мРНК и использования стоп-кодонов, представляется проблематичной характеристика заявляемого D-белка через кодирующую его нуклеиновую кислоту ввиду невозможности однозначной интерпретации ее нуклеотидной последовательности для поиска в существующих базах данных.

В связи с переходом на ST.26 ВОИС появляются обнадеживающие перспективы представления наиболее точной и полной характеристики зеркальных белков в заявках на изобретения, с четкими обозначениями наличия аминокислот в D-форме в их аминокислотной последовательности. Данное обстоятельство в совокупности с доработкой имеющихся сведений по D-белкам в соответствующих базах данных должно в значительной степени повысить качество анализа массива данных при проведении информационного поиска и минимизировать риски нарушения объема прав изобретателей при выдаче патентов на зеркальные белки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительный потенциал разработок с использованием D-белков и рост интереса изобретателей к данной области биотехнологий требует своевременного и продуманного изменения подходов к экспертизе заявок, касающихся пептидной химии, связанных в том числе с подготовкой изменений не только стандартов представления материалов заявок, но и глобальных изменений поисковых систем, баз данных и классификации. Указанные изменения должны обеспечить оптимальные для всех участников рынка условия охраны изобретений на основе D-белков, что позволит снизить вероятность конфликта интересов и финансовые потери в результате оспаривания патентов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Elliott W.H., Elliott D.C.* // *Biochemistry and Molecular Biology*. Oxford: Oxford University Press, 2014. 648 p.
2. *Schumacher T.N.M., Mayr L.M., Minor D.L., Milholten M.A., Burgess M.W., Kim P.S.* // *Science*. 1996. V. 271. P. 1854–1857. <https://doi.org/10.1126/science.271.5257.1854>
3. *Milton R., Milton S., Kent S.* // *Science*. 1992. V. 256. P. 1445–1448. <https://doi.org/10.1126/science.1604320>
4. *Feng Z., Xu B.* // *Biomol. Concepts*. 2016. V. 7. P. 179–187. <https://doi.org/10.1515/bmc-2015-0035>
5. *Genchi G.* // *Amino Acids*. 2017. V. 49. P. 1521–1533. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2459-5>

6. Adaligil E., Patil K., Rodenstein M., Kumar K. // ACS Chem. Biol. 2019. V. 14. P. 1498–1506. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00234>
7. Chattopadhyay A., Kelkar D.A. // J. Biosci. 2005. V. 30. P. 147–149. <https://doi.org/10.1007/BF02703693>
8. de Keizer P.L.J. // International Application WO 2016/118014 A2, 28.07.2016.
9. Wiesehan K., Willbold D. // ChemBioChem. 2003. V. 4. P. 811–815. <https://doi.org/10.1002/cbic.200300570>
10. Jewett M.C., D'aquino A.E. // International Application WO 2020/010356 A1, 09.01.2020.
11. Terasaka N., Iwane Y., Geiermann A.S., Goto Y., Suga H. // Int. J. Mol. Sci. 2015. V. 16. P. 6513–6531. <https://doi.org/10.3390/ijms16036513>
12. Deigin V., Ksenofontova O., Yatskin O., Goryacheva A., Ignatova A., Feofanov A., Ivanov V. // Int. Immunopharm. 2020. V. 81. P. 106185. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106185>
13. Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение (утверждены приказом Минэкономразвития России от 25 мая 2016 года № 316), <https://rospatent.gov.ru/ru/documents/prikaz-ministerstva-ekonomicheskogo-razvitiya-rf-ot-25-maya-2016-g-316>
14. Инструкция к Договору о патентной кооперации (текст, имеющий силу с 1 июля 2020 г.), <https://wipolex.wipo.int/ru/text/577922>
15. Стандарт ST.25 ВОИС. Стандарт по представлению перечней нуклеотидных и аминокислотных последовательностей в заявках на патент, <https://rospatent.gov.ru/ru/documents/st-25-ctandard-po-predstavleniyu-perechney-posledovatelnostey-nukleotidov-i-aminokislot-v-patentnyh-zayavkah/download>
16. Стандарт ST.26 ВОИС. Рекомендуемый стандарт представления перечней нуклеотидных и аминокислотных последовательностей с использованием языка XML (расширяемого языка разметки), <https://rospatent.gov.ru/ru/documents/st-26-rekomenduemyy-standart-predstavleniya-perechney-nukleotidnyh-i-aminokislotnyh-posledovatelnostey-s-ispolzovaniem-yazyka-xml-rasshiryaemogo-yazyka-razmetki/download>

## Through the Looking Glass of Biotechnology: D-Proteins as Objects of Patent Protection

I. B. Nikitina\*, #, I. V. Goretova\*, and I. V. Fedoseev\*

#Phone: +7 (499) 240-61-32; e-mail: otd1331@rupto.ru

\*Federal Institute of Industrial Property, Berezhevskaya nab. 30/1, Moscow, 125993 Russia

This article is devoted to the patenting of proteins, comprising D-isoforms of amino acids, its potential problems and perspectives. Today, technologies of the protein constructs biosynthesis with non-standard amino acids in their composition are among the most promising and rapidly developing areas of biotechnology, along with genome editing technologies, due to the cheapening of the solid-phase synthesis process and the appearance of modified ribosomes that use non-standard amino acids in ribosomal synthesis. This article contains materials indicating the relevance and interest of inventors in this area. Due to the fact that changes in the amino acid sequence of a known protein, consisting of a chain of L-amino acids, by converting the original L-amino acids into D-form, leads to unexpected functional and physicochemical changes of the protein, a broad prospects open up for the creation of new drugs, enzymes, pesticides and other protein products used in various industries, including medicine, food, agriculture and light industry. Also, this article also touched upon changes WIPO Standards relating to presentation sequences in terms of the display of D-amino acids in sequences according to WIPO standard ST.25 or ST.26. Here we describe the potential problems that may arise in the process of patent examination of such applications, e.g., the case when identical sequences of D- and L-proteins having different biological properties.

*Keywords: D-protein, D-amino acid, D-form, mirror protein, stereochemistry, isomers, non-standard amino acids, patent*