

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 547**

51 Int. Cl.:

A23L 27/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2014** **PCT/US2014/021110**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14149829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014** **E 14714028 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 2983507**

54 Título: **Receptores del sabor amargo felino y métodos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361788528 P
27.02.2014 US 201461945500 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2020

73 Titular/es:

APPLIED FOOD BIOTECHNOLOGY, INC. (100.0%)
3 Research Park Drive
St. Charles, MO 63304, US

72 Inventor/es:

SANDAU, MICHELLE M. y
RAWSON, NANCY E.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 797 547 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Receptores del sabor amargo felino y métodos

Antecedentes

El sistema del gusto proporciona información sensorial sobre la composición química del mundo exterior. Se cree que los mamíferos tienen por lo menos cinco modalidades básicas del sabor: dulce, amargo, ácido, salado y umami. Se cree que cada modalidad del sabor está medida por uno o más receptores de proteínas distintos que se expresan en las células receptoras del gusto que se encuentran en la superficie de la lengua. Los receptores del gusto que reconocen los estímulos de los sabores amargo, dulce y umami pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Las diferencias sutiles en un receptor pueden alterar qué ligandos se unen y qué señal se genera una vez que el receptor es estimulado.

Varios miembros de la superfamilia de GPCR median muchas otras funciones fisiológicas, como la función endocrina, función exocrina, frecuencia cardíaca, lipólisis y metabolismo de carbohidratos. El análisis bioquímico y la clonación molecular de un número de dichos receptores han revelado muchos principios básicos con respecto a la estructura del dominio y la función de estos receptores.

Se cree que la capacidad de los mamíferos de notar las cinco modalidades es muy similar, no obstante, debido a las diferencias ambientales en las dietas, los receptores del gusto han evolucionado de manera un poco distinta entre las especies mamíferas. Por ejemplo, el gen que codifica el Receptor del gusto, proteína de tipo 1, miembro 2, TAS1R2, un componente del receptor para compuestos dulces, ha mutado a un pseudogén no funcional en felinos y varios otros carnívoros obligados, mientras que los mamíferos acuáticos como el delfín han perdido la mayoría de los receptores del gusto funcionales.

La modalidad del sabor amargo usualmente se describe como desagradable. Muchas toxinas naturales y sintéticas se han caracterizado como sustancias estimuladoras del sabor amargo. En consecuencia, se plantea la hipótesis de que la percepción del sabor amargo ha evolucionado como medio para desalentar el consumo de compuestos tóxicos que a menudo se encuentran en las plantas. Se estima que hay decenas de miles de compuestos con sabor amargo. También se han identificado compuestos que bloquean la percepción del sabor amargo, por ejemplo ácido p-(dipropilsulfamoil)benzoico (probenecid) que actúa como un subconjunto del Receptor del gusto, proteínas Tipo 2 ("TAS2R"), una familia de receptores acoplados a la proteína G monomérica, embebida en la superficie de las células gustativas.

Las investigaciones han demostrado que la diversidad molecular en los TAS2R de seres humanos y otros primates conduce a diferencias funcionales en la percepción del sabor amargo de los individuos (Imai et al., 2012, Biol Lett. 8(4): 652-656; Li et al., 2011, Human Biology 83: 363-377). Se cree que la exposición a la flora específica de una región geográfica es una fuerza motora importante de selección en los TAS2R.

Los seres humanos codifican aproximadamente 26 TAS2R funcionales, lo que permite la detección de una enorme cantidad de compuestos. Hasta la fecha se han identificado aproximadamente 550 compuestos como sustancias que estimulan el sabor amargo para seres humanos. Actualmente, se cree que un subconjunto de TAS2R humanos (hTAS2R) son promiscuos, p. ej., activados por múltiples ligandos que pertenecen a varias clases químicas, mientras que otros hTAS2R se unen a ligandos de clases químicas solamente particulares. Además, varios hTAS2R son receptores huérfanos, aún sin compuestos identificados que los estimulen.

La transducción de señales de estímulos amargos se logra mediante la α -subunidad de gustducina. Esta subunidad de proteína G activa una fosfodiesterasa del gusto y reduce los niveles de nucleótidos cíclicos. Otras etapas en la vía de la transducción todavía se desconocen. La subunidad $\beta\gamma$ de gustducina también media el gusto activando IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diglicérido). Estos segundos mensajeros pueden abrir canales de iones regulados o pueden causar la liberación del calcio interno. Si bien todos los TAS2R se localizan en las células que contienen gustducina, la inactivación de gustducina no suprime por completo la sensibilidad a los compuestos amargos, lo que sugiere un mecanismo redundante para el sabor amargo.

hTAS2R38 es el receptor del sabor amargo más ampliamente estudiado. A principios del siglo XX se observó una dicotomía en la percepción de feniltiocarbamida (PTC), un compuesto de sabor amargo, en una muestra de gente. La mayoría de la gente podía sentir el gusto de la PTC, pero aproximadamente el 25% no. Los investigadores notaron que el fenotipo de catador/no catador tenía un grado de heredabilidad. Posteriormente se determinó que la diferencia en fenotipo entre los dos grupos podía atribuirse a una diferencia en genotipo, más específicamente polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en tres posiciones dentro del ADN de hTAS2R38.

Otras especies exhiben un repertorio de TAS2R muy diferente de aquel de los seres humanos. Por ejemplo, el ratón tiene 34 TAS2R de longitud total en su genoma, mientras que el pollo tiene solamente 3 (Go et al., Genetics. mayo de 2005; 170(1):313-26). Si bien algunos compuestos pueden ser detectados por múltiples TAS2R es casi seguro que las diferencias en el repertorio de TAS2R entre las especies resultan en diferencias en la percepción del sabor amargo.

La percepción del sabor amargo es mediada por los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de la familia de los receptores del gusto 2 (TAS2R). Los genes de TAS2R codifican una familia de siete receptores relacionados acoplados a la proteína G transmembrana implicados en la transducción del gusto, que interactúa con una proteína G para mediar en la transducción de señales del gusto. En particular, TAS2Rs interactúa en un modo específico del ligando con la proteína G Gustducina.

Hasta la fecha, se ha hecho mucho trabajo por caracterizar los TAS2R humanos (hTAS2R). El genoma humano codifica aproximadamente 26 TAS2R funcionales que son glicoproteínas. Todos los hTAS2R comparten un sitio conservado para glicosilación enlazada a Asn dentro del centro del segundo bucle extracelular. Los hTAS2R también tienen la capacidad de formar homo- y hetero-oligómeros con otros GPCR cuando se expresan *in vitro*, no obstante, al presente no existe evidencia de que la oligomerización de los receptores TAS2R tenga implicancias funcionales.

Las células receptoras del sabor amargo representan una subpoblación distinta de células quimiosensoriales caracterizadas por la expresión de genes de TAS2R y son completamente segregadas desde aquellas células receptoras dedicadas a la detección de otros estímulos del gusto. Cada célula del receptor del sabor amargo expresa múltiples receptores del sabor amargo, aunque el grado de co-expresión es aún una cuestión de debate.

Además de su expresión en el sistema gustativo, los TAS2R se encuentran en tejidos no gustativos. Entre estos sitios extra-orales se encuentran los epitelios respiratorios, los tejidos gastrointestinales, los órganos reproductores y el cerebro. Los receptores del sabor amargo están implicados en la diferenciación o maduración de esperma en ratones. Se sabe que la expresión no gustativa de los TAS2R se utiliza para regular la digestión y la respiración.

La activación de los receptores TAS2R en una línea celular enteroendocrina (células STC-1) resulta en la liberación de la hormona del péptido colecistocinina (CCK), que puede reducir la movilidad del intestino. En consecuencia, la ingesta de una toxina potencial que activa la vía de TAS2R puede disminuir la velocidad a la cual pasa por el estómago y reducir el impulso de ingesta continua. La liberación de CCK también excita los procesos neuronales sensoriales del nervio vago para transportar la señal al cerebro, lo que sugiere que la regulación de la ingesta de alimentos implica tanto controles periféricos como centrales. La activación de la red de señalización de TAS2R puede también o alternativamente aumentar de manera indirecta la eliminación de toxinas absorbidas del epitelio intestinal antes de que las toxinas puedan ingresar en la circulación, ya que algunos datos indican que las células enteroendocrinas que segregan CCK están implicadas en un sistema de señalización paracrino que reduce la transferencia de sustancias tóxicas del intestino a la circulación. En la parte inferior del intestino, la activación de los receptores de TAS2R tiene un efecto diferente. Cuando algunos ligandos de sabor amargo se aplican al epitelio colónico, inducen la segregación de aniones, lo cual lleva a la segregación de fluido por el epitelio que puede eliminar cualquier irritante perjudicial del colon.

Las células quimiosensoriales solitarias (SCC) están también presentes en todo el aparato respiratorio superior y expresan todo el conjunto de moléculas de señalización relacionadas con el gusto, incluidos los receptores TAS2R, PLCβ2, gustducina y el canal de transducción TrpM5. Las SCC hacen sinapsis hacia las fibras synapse de dolor polimodales del nervio trigeminal. La inhalación de una toxina que activa los receptores TAS2R de las SCC será irritante y evocará cambios reflejos mediados a nivel trigeminal en la respiración. Además, las fibras del nervio activadas liberan moduladores de péptido que resultan en inflamación neurogénica local del epitelio respiratorio, activando el sistema inmune en respuesta a la presencia de las toxinas.

Los receptores humanos del sabor amargo, hTAS2R2, hTAS2R41, hTAS2R42, hTAS2R45, hTAS2R48 y hTAS2R60 todavía se consideran GPCR huérfanos, ya que aún no se han identificado ligandos para estos receptores.

Hasta hace poco, hTAS2R2 se consideraba un pseudogén debido a una eliminación de dos bases en el códon 160 que se hallaba en secuencias recogidas de 10 poblaciones humanas (indios Karitiana, Surui, Waorani de Sudamérica, rusos de Europa del Este, drusos del Medio Oriente, atayal, chinos, japoneses de Asia Oriental, y jemeres y melanesios del Sudeste Asiático) y de recursos de GenBank. Se ha descubierto que hTAS2R2 es polimórfico con respecto a esa eliminación, con el gen intacto hallado en los adigueses (Europa del Este), Mbuti (Pigmeos africanos), y Biaka (Pigmeos africanos) (Go Y et al., Genetics 1 de mayo, 2005, 170 (1): 313-326).

El documento WO 2011/012298 A1 describe métodos para identificar agonistas y antagonistas del TAS2R49 humano. El documento WO 2006/053771 A2 describe métodos de cribado para identificar agonistas y antagonistas para TAS2R1, TAS2R3, TAS2R7 y TAS2R40 humanos.

El genoma felino se ha secuenciado con cobertura mínima (Mullikin et al. BMC Genomics 2010 11: 406; Pontius et al., Genome Research 2007 17: 1675-1689). Como consecuencia, existen vacíos importantes en la secuencia del genoma felino y solamente apenas más de 2000 genes felinos han sido considerados hasta la fecha. Como comparación, el genoma humano posee aproximadamente 25.000 genes registrados. Las secuencias anteriores a un vacío en el ensamblaje genómico son de mala calidad, entonces además de información faltante, una gran parte de los datos presentes es de mala calidad. En consecuencia, hay mucho por descubrir dentro del genoma felino y en la determinación de la base molecular de la percepción del gusto felino. Ningún TAS2R felino (fTAS2R) ha sido considerado en el genoma felino ni investigado desde el punto de vista bioquímico hasta el momento. Además, con

muchas razas de felinos que se originan en una región geográfica particular y por lo tanto expuestas a una flora única, pueden existir diferencias de TAS2R específicas de la raza.

La identificación y caracterización de los receptores amargos de TAS2R felino es útil para poder comprender el perfil del gusto de los felinos y su modulación.

5 Compendio

Se describe un polipéptido del receptor TAS2R (fTAS2R) felino aislado que comprende un dominio extracelular de un receptor TAS2R felino; una región transmembrana de un receptor TAS2R felino o un dominio intracelular de un receptor TAS2R felino, en donde el receptor fTAS2R comprende una secuencia seleccionada entre SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:26, en donde el polipéptido del receptor fTAS2R aislado no consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 10.

Se describe que el polipéptido del receptor fTAS2R aislado comprende un dominio extracelular de un polipéptido del receptor TAS2R felino que comprende los aminoácidos 1, 68-84; 146-179; o 249-257 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 1-10, 73-88; 151-186; o 256-264 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 1-8; 72-88; 150-186; o 256-265 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 1-2; 69-87; 151-183; o 253-261 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 1-8; 72-88; 150-187; o 257-265 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 1-6; 72-88; 150-183; o 253-262 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 1; 69-87; 150-181; o 251-260 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 1-8; 69-88; 150-185; o 252-261 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 1-17; 83-98; 161-198; o 268-277 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 1; 69-88; 150-185; o 255-264 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 1-2; 69-87; 149-181; o 251-260 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 1-2; 69-87; 149-181; o 251-259 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 1-8; 72-88; 150-185; o 254-263 de la SEQ ID NO:26; una región transmembrana del polipéptido del receptor TAS2R felino que comprende los aminoácidos 2-22, 47-67, 85-105, 125-145, 180-200, 228-248 o 258-278 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 11-31, 52-72, 89-109, 130-150, 187-207, 235-255 o 265-285 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 187-207, 235-255 o 266-286 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 130-150, 184-204, 232-252 o 262-282 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 188-208, 236-256 o 266-286 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 7-27, 51-71, 89-109, 129-149, 184-204, 232-252 o 263-283 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 2-22, 2. 48-68, 88-108, 129-149, 182-202, 230-250 o 261-281 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 9-29, 48-68, 89-109, 129-149, 186-206, 231-251 o 262-282 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 18-38, 62-82, 99-119, 140-160, 199-219, 247-267 o 278-298 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 2-22, 48-68, 89-109, 129-149, 186-206, 234-254 o 265-285 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 128-148, 182-202, 230-250 o 261-281 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 128-148, 182-202, 230-250 o 260-280 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 186-206, 233-253 o 264-284 de la SEQ ID NO:26, o un dominio intracelular que comprende: aminoácidos 23-46; 106-124; 201-227; o 279-298 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 32-51; 110-129; 208-234; o 286-304 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 30-50; 110-128; 208-234; o 287-316 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 24-47; 109-129; 205-231; o 283-306 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 30-50; 110-128; 209-235; o 287-311 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 28-50; 110-128; 205-231; o 284-337 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 23-48; 109-128; 203-229; o 282-300 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 30-47; 110-128; 207-230; o 283-309 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 39-61; 120-139; 220-246; o 299-334 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 23-47; 110-128; 207-233; o 286-322 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 24-47; 109-127; 203-229; o 282-299 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 24-47; 109-127; 203-229; o 281-308 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 30-50; 110-128; 207-232; o 285-312 de la SEQ ID NO:26.

También se describe un polinucleótido que codifica el nuevo receptor TAS2R felino, o su fragmento.

Se describe que el polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada entre: la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25; una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 26; una secuencia de nucleótidos que se hibrida al complemento del polinucleótido que tiene la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25 bajo condiciones de gran rigurosidad, y el complemento de las secuencias de nucleótidos mencionado anteriormente.

Se describen también vectores de expresión y células hospedantes que comprenden polinucleótidos, además de oligonucleótidos.

También se describen anticuerpos y kits para detectar el receptor fTAS2R.

También se describen en este documento métodos para identificar compuestos que interactúan con o modulan la actividad de un polipéptido del receptor fTAS2R.

En una realización, el método comprende poner en contacto un polipéptido del receptor TAS2R de este documento con un compuesto de ensayo, y detectar la interacción entre el polipéptido del receptor y el compuesto de ensayo.

En una realización, el método comprende poner en contacto un polipéptido del receptor TAS2R como se define en las reivindicaciones 1-3 descritas en este documento con un ligando del receptor en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo, y determinar si el compuesto de ensayo modula la unión del ligando al receptor o la activación del receptor por parte del ligando.

5 También se describen métodos adicionales.

En una realización, un método para preparar composiciones comestibles comprende poner en contacto una composición comestible o un componente de esta con un polipéptido del receptor TAS2R felino como se define en las reivindicaciones 1-3 por un tiempo suficiente para reducir la cantidad de un compuesto amargo de la composición comestible o un componente de esta.

10 En una realización, un método para preparar composiciones comestibles para controlar la palatabilidad para un animal comprende añadir un compuesto a una composición comestible para reducir la palatabilidad de la composición comestible para un animal, en donde el compuesto es un agonista de un modulador positivo de un polipéptido del receptor TAS2R felino, como se define en las reivindicaciones 1-3.

15 Se describe también un método para formular una composición comestible con mejor palatabilidad que comprende determinar la presencia de un compuesto que es un agonista, antagonista o modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino en una composición comestible, y potenciar la palatabilidad de la composición comestible: si el compuesto es un agonista o un modulador positivo, aumentar la cantidad de un antagonista para el receptor en la composición comestible o reducir la cantidad del compuesto en la composición comestible, o si el compuesto es un antagonista o un modulador negativo, aumentar la cantidad del compuesto en la composición comestible.

20 Se describe también un método para administrar un compuesto amargo a un animal que lo necesita, que comprende administrar una composición comestible a un animal, en donde la composición comestible comprende un compuesto amargo y un compuesto antagonista o modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino que altera la aceptación de la composición comestible por parte del animal en comparación con la aceptación de la composición comestible sin el compuesto. El compuesto amargo puede comprender una composición farmacéutica, un material para el cuidado oral, un suplemento nutricional o un repelente.

25 Se describen también composiciones saporíferas para recubrir o incorporar en una composición comestible para administrar a un animal y métodos para su fabricación.

30 En una realización, la composición saporífera comprende un agonista o un antagonista de un polipéptido del receptor TAS2R felino, en donde el agonista es denatonio, aloína o PTC, y el antagonista es probenecid; opcionalmente, un potenciador de la palatabilidad; opcionalmente, un compuesto para ayudar a adherir la composición saporífera a la composición comestible; y opcionalmente, un compuesto para aportar color o aroma; en donde la composición saporífera es una formulación líquida, sólida, en polvo, pasta, gel, untable, en gránulos o pulverizable.

35 Se describe que el método para elaborar la composición saporífera comprende mezclar un agonista o un antagonista de un receptor TAS2R felino, en donde el agonista es denatonio, aloína o PTC, y el antagonista es probenecid; opcionalmente un potenciador de palatabilidad; opcionalmente un compuesto para ayudar a adherir la composición saporífera a la composición comestible, y opcionalmente un compuesto para aportar color o aroma con un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en productos de carne, derivados de la carne, productos de pescado, derivados de pescado, lácteos, derivados de lácteos, fuentes de proteínas microbianas, proteínas vegetales, carbohidratos y aminoácidos para obtener una composición saporífera, en donde la composición saporífera es una formulación líquida, sólida, en polvo, pasta, gel, untable, en gránulos o pulverizable.

40 Estas y otras ventajas, además de las características inventivas, serán obvias a partir de los siguientes dibujos, descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

45 La Fig. 1 es una alineación de secuencias que exhibe la 3ª a la 7ª regiones transmembrana (TM) (las regiones transmembrana están en gris) de varios receptores amargos humanos y felinos: TAS2R16 humano (SEQ ID NO:30), TAS2R4 (SEQ ID NO:27), TAS2R9 (SEQ ID NO:28), TAS2R10 (SEQ ID NO:29) ADN TAS2R38 (SEQ ID NO:31); y receptores amargos felinos, TAS2R4 (SEQ ID NO:8), 9 (SEQ ID NO:12), 10 (SEQ ID NO:14), 12 (SEQ ID NO:16) y 38 (SEQ ID NO:18).

50 La Fig. 2 muestra una alineación de secuencia para el polipéptido TAS2R38 humano (SEQ ID NO:31) y el polipéptido TAS2R38 felino (SEQ ID NO:18) determinada a partir de la secuenciación de ADN genómico de cinco gatos individuales.

Descripción detallada

Se describe en este documento una familia de nuevos receptores felinos del sabor amargo, TAS2R felino (fTAS2R). Estos receptores acoplados a la proteína G (GPCR) son componentes de la vía de transducción del gusto felino,

específicamente, parte de la vía de transducción del sabor amargo, y están implicados en la detección del gusto felino de sustancias amargas tales como 6-n-propiltiouracil, sacarosa octaacetato, rafinosa undecaacetato, cicloheximida, denatonio, glicinato de cobre y quinina. También se describen polinucleótidos que codifican los receptores del sabor amargo, como vectores de expresión y células hospedantes para la expresión de nuevos receptores felinos del sabor amargo. También se describen métodos para expresar y aislar ácidos nucleicos y polipéptidos codificados.

Los ácidos nucleicos proporcionan sondas para identificación de células en donde se expresan los ácidos nucleicos, p. ej., células gustativas. Por ejemplo, las sondas para expresión de polipéptidos de TAS2R se pueden usar para identificar células gustativas presentes en foliato, circumvalato y papilas fungiformes. En particular, las sondas de TAS2R son útiles para identificar células sensibles al sabor amargo y pueden servir como herramientas para la generación de mapas anatómicos que esclarecen la relación entre las células sensibles al sabor amargo y sus proyecciones hacia el sistema nervioso. Se describen métodos para identificar compuestos que se unen a nuevos receptores felinos del sabor amargo y modular su actividad. En los métodos, los miembros de la familia fTAS2R actúan como moléculas indicadoras directas o indirectas para identificar moduladores del receptor del gusto que expresan actividad celular. Dichos compuestos son útiles para modulación de la actividad del receptor felino del sabor amargo. Modular la actividad de los receptores felinos del sabor amargo se puede lograr con agonistas, antagonistas, inhibidores y/o potenciadores. Estos compuestos moduladores se pueden usar en las industrias de alimentos y productos farmacéuticos para personalizar alimentos o fármacos, por ejemplo, para reducir el sabor amargo de alimentos o fármacos. Por tanto, los métodos descritos en este documento son útiles para diseñar o formular alimentos, mejoradores de la palatabilidad de los alimentos y dulces, y medicamentos en los que los compuestos aversivos se evitan o bloquean, particularmente para felinos.

Un "agonista" o "agonista del receptor" tal como se emplea en este documento, se refiere a una molécula que posee afinidad hacia y estimula la actividad funcional de un receptor celular. El nivel de estimulación de la actividad funcional en el receptor puede ser, p. ej., por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 30%, por lo menos 50%, por lo menos 80%, por lo menos 100%, por lo menos 200%, por lo menos 300%, por lo menos 500%, por lo menos 1,000%, por lo menos 10.000% frente a la situación inicial.

El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos naturales o sintéticos, así como también a análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan en un modo similar a los aminoácidos naturales. Los aminoácidos naturales son aquellos codificados por el código genético, además de aquellos aminoácidos que son modificados posteriormente, p. ej., hidroxiprolina, gama-carboxiglutamato y O-fosfoserina. Análogos de aminoácidos se refiere a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido natural, es decir, un carbono unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo R, p. ej., homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metionina metil sulfonio. Dichos análogos tienen grupos R modificados (p. ej., norleucina) o esqueletos de péptidos modificados, pero retienen la misma estructura química básica que un aminoácido natural. Miméticos de aminoácidos significa compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan en un modo similar a un aminoácido natural. Se puede hacer referencia en este documento a los aminoácidos o bien por sus símbolos de tres letras comúnmente conocidos o por los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica (Biochemical Nomenclature Commission) IUPAC-IUB.

Un "antagonista" del receptor, tal como se emplea en este documento, se refiere a un tipo de ligando del receptor que se une al receptor en el mismo sitio que un agonista, pero no activa la respuesta funcional iniciada por la forma activa del receptor. Una vez unido, un antagonista bloquea la unión del agonista inhibiendo así la respuesta funcional producida por la unión del agonista. Ya que los agonistas y antagonistas "compiten" por el mismo sitio de unión en el receptor, el nivel de actividad del receptor será determinado por la afinidad relativa de cada molécula hacia el sitio y sus concentraciones respectivas. La inhibición de la respuesta funcional producida por un agonista o por un antagonista aplicada antes, en forma concomitante o después de la aplicación del agonista puede ser, p. ej., por lo menos 10%, por lo menos 15%; por lo menos 20%; por lo menos 30%; por lo menos 40%; por lo menos 50%; por lo menos 60%; por lo menos 70%; por lo menos 80%; por lo menos 90%; por lo menos 95%; por lo menos 98%; por lo menos 99%; por lo menos 99.5%; o por lo menos 100%. En determinadas realizaciones, el antagonista y el agonista se aplican en la misma concentración molar.

"Anticuerpo" se refiere a un polipéptido que se une específicamente y reconoce un antígeno. El término "anticuerpo" o "inmunoglobulina", tal como se emplea de manera intercambiable en este documento, incluye anticuerpos enteros y cualquier fragmento de unión al antígeno (porción de unión al antígeno) o sus análogos de cadena sencilla. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales. La expresión "anticuerpo monoclonal" significa un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. En algunas realizaciones, la expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo derivado de un clon unicelular.

Un "anticuerpo" comprende por lo menos una cadena pesada (H) y una cadena ligera (L). En IgG naturales, por ejemplo, estas cadenas pesada y ligera están interconectadas por enlaces disulfuro y hay dos pares de cadenas pesadas y ligeras; estos dos están también interconectados por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está comprendida por una región variable de la cadena pesada (abreviada en este documento como VH) y una región

constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está comprendida por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está comprendida por una región variable de la cadena ligera (abreviada en este documento como VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera está comprendida por un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden además subdividirse en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementaridad (CDR), intercaladas con regiones más conservadas, denominadas regiones marco (FR) o regiones de unión (J) (JH o JL en las cadenas pesada y ligera, respectivamente). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR, tres FR y un dominio J, dispuesto entre el término amino y el término carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, J. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se unen con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos hospedantes o factores, incluidas varias células del sistema inmune (p. ej., células efectoras) o factores humorales tales como el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico.

La expresión "porción de unión al antígeno" o "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo, tal como se emplea en este documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno. Se ha demostrado que ciertos fragmentos de un anticuerpo de longitud total pueden desempeñar la función de unión al antígeno de un anticuerpo. Los ejemplos de fragmentos de unión ilustrados como una porción o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro a la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un grupo individual de un anticuerpo, (v) un dAb que incluye los dominios VH y VL; (vi) un fragmento dAb (Ward et al. (1989) Nature 341, 544-546), que consiste en un dominio VH; (vii) un dAb que consiste en un dominio VH o VL; y (viii) una región determinante de complementaridad aislada (CDR) o (ix) una combinación de dos o más CDR aisladas que pueden opcionalmente unirse mediante un enlazador sintético. Asimismo, si bien los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden unirse, usando métodos recombinantes, con un enlazador sintético que les permite elaborarse como una cadena de proteína sencilla en donde las regiones VL y VH se unen para formar moléculas monovalentes (como un análogo de cadena sencilla de un fragmento de inmunoglobulina se conoce como Fv de cadena sencilla (scFv)). Dichos anticuerpos de cadena sencilla también se abarcan dentro de la expresión "fragmento de anticuerpo". Los fragmentos de anticuerpos se obtienen usando técnicas convencionales conocidas en el campo, y se estudia la utilidad de los fragmentos en el mismo modo general que los anticuerpos intactos. Los fragmentos de unión al antígeno se pueden producir por técnicas de ADN recombinantes, o por escisión enzimática o química de inmunoglobulinas intactas.

Un anticuerpo "anti-TAS2R" o "TAS2R" es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a un polipéptido codificado por un gen TAS2R, ADNc o su secuencia.

La expresión "polipéptido quimérico" se refiere a una molécula, que no ocurre en la naturaleza, en donde todo o una porción de una secuencia de polipéptidos fTAS2R es parte de una secuencia de polipéptidos quimérica lineal. La porción de una secuencia de polipéptido fTAS2R puede ser la secuencia de aminoácidos de uno o más dominios del polipéptido de fTAS2R completo. Por ejemplo, la porción puede ser un dominio extracelular de un polipéptido de fTAS2R. El polipéptido quimérico puede ser elaborado por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el polipéptido quimérico puede ser elaborado por un sistema de expresión recombinante o se puede sintetizar.

"Optimización de codones" describe un método aplicado a secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido para modificar la secuencia de nucleótidos para expresión potenciada del polipéptido en las células de un organismo no felino de interés, p. ej., *Drosophila melanogaster* o *Saccharomyces cerevisiae*, reemplazando por lo menos uno, más de uno o todos los codones de la secuencia felina nativa con codones más frecuentemente o lo más frecuentemente utilizados en los genes del organismo de expresión sin cambiar los aminoácidos del polipéptido expresado. En realizaciones preferidas, todos los codones del ácido nucleico que codifican una secuencia de polipéptidos, o su fragmento, son optimizados con codones. Muchos organismos exhiben un sesgo para uso de codones particulares para codificar la inserción de un aminoácido particular en una cadena de péptidos en desarrollo. Las diferencias en el uso de codones, algunas veces denominadas sesgo o preferencia de codones, entre los organismos son proporcionadas por la degeneración del código genético, y están documentadas entre muchos organismos. El sesgo de codones a menudo se correlaciona con la eficiencia de traducción del ARN mensajero (ARNm), que a su vez se cree que depende de, entre otros, las propiedades de los codones que están siendo traducidos y la disponibilidad de las moléculas de ARN de transferencia (ARNt) particulares. La predominancia de los ARNt seleccionados en una célula es en general un reflejo de los codones utilizados más frecuentemente en la síntesis de péptidos. Por consiguiente, los genes se pueden personalizar para expresión génica óptima en un organismo determinado en base a la optimización de codones. Los métodos de optimización de codones se conocen en la técnica, por ejemplo, el programa de acceso gratuito en internet JCat (Grote A, et al. JCat: a novel tool to adapt codon usage of a target gene to its potential expression host. Nucleic Acids Res. 1 de julio de 2005;33(edición web):W526-31.) o la metodología descrita en los documentos US20130017217 o WO2004058166.

"Variantes modificadas de manera conservadora" se aplica tanto a aminoácidos como a secuencias de ácido nucleico. Con respecto a secuencias de ácido nucleico particulares, variantes modificadas de manera conservadora hace referencia a aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o donde el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, a secuencias esencialmente idénticas. Debido a

la degeneración del código genético, una gran cantidad de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína determinada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todo el aminoácido alanina. Por tanto, en cada posición en la que se especifique una alanina mediante un codón, el codón puede alterarse a cualquiera de los codones correspondientes descritos sin alterar el polipéptido codificado. Dichas variaciones del ácido nucleico son "variaciones silenciosas", que son una especie de variaciones modificadas de manera conservadora. Cada secuencia de ácido nucleico de este documento que codifica un polipéptido también describe cada variación silenciosa posible del ácido nucleico. El experto en la técnica reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que es comúnmente el único codón para metionina, y TGG, que es comúnmente el único codón para triptófano) se puede modificar para producir una molécula funcionalmente idéntica. Por consiguiente, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica un polipéptido está implícita en cada secuencia descrita. El experto en la técnica reconocerá además que sustitución, eliminación o adición individual a un ácido nucleico, péptido, polipéptido o secuencia de proteína que altere, añada o elimine un aminoácido individual o un pequeño porcentaje de aminoácidos en la secuencia codificada es una "variante modificada de manera conservadora" en donde la alteración produce la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustituciones conservadoras que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares se conocen en la técnica. Dichas variantes modificadas de manera conservadora se suman a, y no excluyen, las variantes polimorfas, los homólogos interespecies y los alelos de la invención.

"Dominio C terminal" se refiere a la región que abarca el final del último dominio transmembrana y el término C de la proteína, y que normalmente está localizada dentro del citoplasma.

"Dominios citoplásmicos" o "dominios intracelulares" se refiere a los dominios de proteínas de TAS2R que miran hacia el interior de la célula, p. ej., el "dominio C terminal" y los bucles intracelulares del dominio transmembrana, p. ej., los bucles intracelulares entre las regiones transmembrana 1 y 2, los bucles intracelulares entre las regiones transmembrana 3 y 4, y los bucles intracelulares entre las regiones transmembrana 5 y 6.

La expresión "dominios extracelulares" se refiere a los dominios de polipéptidos de TAS2R que sobresalen de la membrana celular y están expuestos a la cara extracelular de la célula. Dichos dominios incluyen el "dominio N terminal" que está expuesto a la cara extracelular de la célula, así como también a los bucles extracelulares del dominio transmembrana que están expuestos a la cara extracelular de la célula, es decir, los bucles entre las regiones transmembrana 2 y 3, y entre las regiones transmembrana 4 y 5. La región del "dominio N terminal" comienza en el término N y se extiende a una región cercana al comienzo del dominio transmembrana. Estos dominios extracelulares son útiles para ensayos de unión al ligando *in vitro*, tanto en fase soluble como sólida.

El término "felino" se refiere en este documento a cualquier miembro de la familia *Felidae*, incluidos gatos domésticos y gatos no domésticos. En algunas realizaciones, felinos puede incluir gatos salvajes o cautivos, incluidos gatos salvajes y exóticos, como pumas, guepardos, linceos, ocelotes, leones, tigres, jaguares, panteras y leopardos.

Tal como se emplea en este documento, "heterólogo" significa que la secuencia o célula se origina a partir de una especie exógena, o si es de la misma especie, se modifica sustancialmente de su forma nativa en composición y/o locus genómico por intervención intencional humana, o que la secuencia está diseñada *de novo* sin referencia a ninguna secuencia natural. Por ejemplo, un promotor operativamente unido a un polinucleótido heterólogo parte de una especie diferente de la especie de la cual deriva el polinucleótido, o, si es de la misma especie o de una especie análoga, uno o más se modifican sustancialmente de la forma original y/o del locus genómico, o el promotor no es el promotor nativo para el polinucleótido operativamente unido. "Secuencias heterólogas" son aquellas que no están operativamente unidas o no son contiguas unas con otras por naturaleza. Un "polipéptido heterólogo", tal como se emplea en este documento, se refiere a un polipéptido que no está naturalmente incluido en la secuencia de polipéptidos del polipéptido del receptor fTAS2R. Una "célula heteróloga" para expresión de un polipéptido o ácido nucleico se refiere a una célula que normalmente no expresa ese polipéptido o ácido nucleico.

"Homología" se refiere al porcentaje de identidad entre las moléculas de polinucleótido y polipéptido. Dos ADN, o dos secuencias de polipéptidos son "sustancialmente homólogas" unas con otras cuando las secuencias exhiben por lo menos aproximadamente 50%, específicamente por lo menos aproximadamente 75%, más específicamente por lo menos aproximadamente 80%-85%, por lo menos aproximadamente 90%, y lo más específicamente por lo menos aproximadamente 95%-98% identidad de secuencia en una longitud definida de las moléculas. Tal como se emplea en este documento, sustancialmente homólogas se refiere a secuencias que muestran identidad completa con la secuencia de polipéptido o ADN identificada.

En general, "identidad" se refiere a una correspondencia exacta de nucleótido a nucleótido o aminoácido a aminoácido de dos secuencias de polinucleótidos o polipéptidos, respectivamente.

El término "inmunoensayo" es un ensayo que usa un anticuerpo para unirse específicamente a un antígeno. El inmunoensayo se caracteriza por el uso de propiedades de unión específicas de un anticuerpo particular para aislar, dirigir y/o cuantificar el antígeno.

Tal como se emplea en este documento, "inhibición" o "bloqueo" de la actividad de un receptor TAS2R, o su fragmento de unión al ligando, significa que la respuesta funcional de un receptor TAS2R, o fragmento, a un agonista se reduce

o previene en presencia del inhibidor, por ejemplo, el receptor TAS2R interactúa con una vía de señalización intracelular para producir una respuesta funcional más pequeña, p. ej., el receptor TAS2R interactúa con una proteína G para promover la transducción de señales que produce un incremento más pequeño en el Ca^{2+} intracelular que el producido por el agonista en ausencia de inhibición.

- 5 La "interacción" de un compuesto con un receptor TAS2R puede significar la unión del compuesto al receptor o la modulación de una respuesta funcional del receptor por el compuesto.

Los términos "aislado" o "purificado", utilizados de manera intercambiable en este documento, se refieren a un ácido nucleico, un polipéptido u otro resto biológico que se elimina de los componentes con los cuales se asocia naturalmente. El término "aislado" puede hacer referencia a un polipéptido que se separa y es discreto del organismo
10 entero con el cual se encuentra la molécula en la naturaleza o está presente en ausencia sustancial de otras macromoléculas del mismo tipo. El término "aislado" con respecto a un polinucleótido puede hacer referencia a una molécula de ácido nucleico desprovista, total o parcialmente, de secuencias normalmente asociadas en la naturaleza; o una secuencia, ya que existe en la naturaleza, pero que tiene secuencias heterólogas en asociación con esto; o una molécula disociada del cromosoma. La pureza y la homogeneidad típicamente se determinan usando técnicas
15 químicas analíticas, por ejemplo electroforesis de gel poliacrilamida o cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Una proteína que es la especie predominante en una preparación se purifica sustancialmente. En particular, se separa un ácido nucleico de TAS2R aislado de marcos de lectura abierta que flanquean el gen TAS2R y codifican las proteínas distintas de TAS2R. En algunas realizaciones, el término "purificado" significa que el ácido nucleico o la proteína es por lo menos 85% puro, específicamente por lo menos 90% puro, más específicamente por lo menos 95% puro, o
20 incluso más específicamente por lo menos 99% puro.

Un "ligando", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a una molécula que se une a una macromolécula, tal como un receptor TAS2R. El ligando puede ser una molécula pequeña, o un resto biológico, tal como una proteína, un azúcar, ácido nucleico o lípido. El ligando puede ser una molécula que modula la actividad del receptor TAS2R. Una molécula que modula la actividad de un receptor puede ser un agonista, un antagonista o un modulador como se
25 define en este documento.

Los ligandos para diversos receptores TAS2R se conocen en la técnica. Por ejemplo, los ligandos de un TAS2R1 mamífero pueden incluir adhumulona, adlupulona, amarogentin, arborescin, cascarillin, cloranfenicol, cis-isocohumulona, cis-isoadhumulona, cohumulona, colupulona, dextrometorfan, difenidol (difeniltiourea, sulfocarbanilida, sim-difeniltiourea o tiocarbanilida), humulon (humulona), isoxanthohumul, lupulon, lupulona, partenolida, picrotoxinin, ciclamato sódico, tiocianato sódico, tiamina, trans-isoadhumulona, trans-isocohumulona, trans-isohumulona, xanthohumul y yohimbina. El TAS2R1 mamífero puede ser humano, roedor, canino o felino. En una
30 realización, el TAS2R1 mamífero es un TAS2R1 felino.

Los ligandos de un TAS2R3 mamífero pueden incluir cloroquina. El TAS2R3 mamífero puede ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, TAS2R3 es TAS2R3 felino.

35 Los ligandos de un TAS2R4 mamífero pueden incluir amarogentin, arborescin, artemorin, azatioprina, brucina, alcanfor, clorfeniramina, colquicina, dapsona, benzoato de denatonio, difenidol, partenolida, cuasina, quinina y yohimbina. El TAS2R4 mamífero puede ser de un ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, el TAS2R4 mamífero es TAS2R4 felino.

40 Los ligandos de un TAS2R7 mamífero pueden incluir cafeína, clorfeniramina, cromolina, difenidol, papaverina y quinina. El TAS2R7 mamífero puede provenir de un ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, el TAS2R7 mamífero es TAS2R7 felino.

Los ligandos de un TAS2R9 mamífero pueden incluir ofloxacina, pirenzapina y procainamid. El TAS2R9 mamífero puede provenir de un ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, el TAS2R9 mamífero es TAS2R9 felino.

45 Los ligandos de un TAS2R10 mamífero pueden incluir (-)-alfa tujona, absintina, arborescin, arglabin, artemorin, azatioprina, benzoína, cafeína, alcanfor, cascarillin, clorafenicol, cloroquina, clorfeniramina, cumarina, cucurbitacina b, cucurbitacina e, cucurbitacinas, cicloheximid, cicloheximida, dapsona, benzoato de denatonio, dextrometorfán, difenidol, eritromicina, famotidina, haloperidol, papaverina, partenólido, picrotoxinin, cuasina, quinina, etricnina y yohimbina. El TAS2R10 mamífero puede provenir de un ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, el TAS2R10 mamífero es un TAS2R10 felino.

50 Los ligandos de TAS2R38 mamífero pueden incluir 6-metil-2-tiouracilo, acetiltiourea, alil isotiocianato, caprolactama, clorfeniramina, dimetiltioformamida, difenidol, (difeniltiourea, sulfocarbanilida, sim-difeniltiourea, tiocarbanilida), etileno tiourea, n,n-etileno tiourea, etilpirazina, limonina, metimazol, n-etiltiourea, n-metiltiourea, fenetil isotiocianato, feniltiocarbamida (ptc), probenecid, propiltiouracilo, sinigrin, ciclamato de sodio, tiocianato de sodio y yohimbina. El TAS2R38 mamífero puede provenir de un ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, el TAS2R38
55 mamífero es TAS2R38 felino.

Los ligandos de TAS2R43 mamífero pueden incluir acesulfamo K, aloína, amarogentina, arborescin, arglabin, ácido aristolóquico, cafeína, cloranfenicol, cromolina, benzoato de denatonio, difenidol, faltarindiol, grosheimina

(grossheimin), helicina, probenecid, quinina y sacarina. El TAS2R43 mamífero puede provenir de un ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, el TAS2R43 mamífero es un TAS2R43 felino.

Los ligandos de TAS2R44 mamífero pueden incluir acesulfamo K, aloína, ácido aristolóquico, difenol, famotidina, partenólido, quinina y sacarina. El TAS2R44 mamífero puede provenir de un ser humano, roedor, canino o felino. En una realización, el TAS2R44 mamífero es TAS2R44 felino.

La expresión "fragmento de unión al ligando" de un receptor TAS2R, tal como se emplea en este documento, se refiere a uno o más fragmentos del receptor TAS2R que retienen la capacidad de unirse específicamente a un ligando del receptor TAS2R.

Un "modulador" es una molécula que modula la respuesta funcional de un receptor uniéndose al sitio de unión que es distinto del sitio de unión al agonista. Un modulador positivo o "potenciador" potencia la respuesta funcional de un receptor, mientras que un modulador negativo o "inhibidor" inhibe la respuesta funcional de un receptor. Un "modulador alostérico" induce un cambio en la conformación del receptor, que altera la afinidad del receptor hacia los ligandos, particularmente en el sitio de unión al agonista. Los moduladores alostéricos positivos incrementan la afinidad hacia los ligandos en el sitio de unión al agonista y/o potencian la actividad funcional de un receptor, mientras que los moduladores alostéricos negativos reducen la afinidad hacia los ligandos en el sitio de unión al agonista y/o inhiben la actividad funcional de un receptor. Los moduladores pueden incluir moléculas no peptídicas tales como miméticos no peptídicos, efectores alostéricos no peptídicos y péptidos.

La actividad "moduladora" o "modificadora" de un receptor TAS2R en este documento puede hacer referencia a cualquier cambio en el receptor TAS2R que ocurre en respuesta a la unión de un agonista, antagonista o modulador al receptor TAS2R o su fragmento de unión al ligando, es decir la alteración puede estimular, antagonizar o modular la respuesta funcional del receptor.

"No natural" en referencia a un polinucleótido significa que la secuencia de polinucleótidos no ocurre por naturaleza en el ADN genómico de un organismo.

La expresión "ácido nucleico", "polinucleótido" u "oligonucleótido" incluye moléculas de ADN y moléculas de ARN. Un polinucleótido puede ser monocatenario o bicatenario. Los polinucleótidos pueden contener análogos de nucleótidos conocidos o residuos o enlaces de esqueleto modificado que son sintéticos, naturales y no naturales, que tienen propiedades de unión similares al ácido nucleico de referencia. Los ejemplos de dichos análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforoamidatos, metil fosfonatos, metil fosfonatos quirales, 2-O-metil ribonucleótidos, péptido-ácidos nucleicos (PNA). Un polinucleótido se puede obtener por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido aislamiento de fuentes naturales, síntesis química o síntesis enzimática. Se puede hacer referencia a los nucleótidos por sus códigos de una sola letra comúnmente aceptados.

La expresión "operativamente unido" se refiere a una secuencia de ácido nucleico dispuesta en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN para una pre-secuencia o líder segregador está operativamente unido al ADN para un polipéptido si se expresa como una pre-proteína que participa en la segregación del polipéptido; un promotor o potenciador está operativamente unido a una secuencia codificante si afecta la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión al ribosoma está operativamente unido a una secuencia codificante si está posicionado como para facilitar la traducción. En general, "operativamente unido" significa que las secuencias de ADN que se están enlazando son contiguas, y, en caso de un líder segregador, contiguo en una fase de lectura. No obstante, los potenciadores no tienen que ser contiguos. La unión se logra por ligadura en los sitios de restricción convenientes. Si dichos sitios no existen, se usan adaptadores o enlazadores de oligonucleótidos sintéticos de conformidad con la práctica convencional. Un ácido nucleico está "operativamente unido" cuando se dispone en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, un promotor o potenciador está operativamente unido a una secuencia codificante si afecta la transcripción de la secuencia. Con respecto a las secuencias reguladoras de la transcripción, operativamente unido significa que las secuencias de ADN que se están enlazando son contiguas y, si es necesario se unen dos regiones codificantes de proteínas, contiguas y en marco de lectura.

Un "potenciador de la palatabilidad" o "mejorador de la palatabilidad" para una composición comestible animal, p. ej., un alimento, es un aditivo que proporciona un aroma, sabor, gusto después de ingerir, sensación en la boca, textura y/o sensación organoléptica que es atractivo para el animal diana.

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan de manera intercambiable en este documento para hacer referencia a una molécula formada a partir de la unión, en un orden definido, de por lo menos dos aminoácidos. La unión entre un residuo de aminoácido y el siguiente es un enlace amida y algunas veces se denomina enlace peptídico. Un polipéptido se puede obtener por un método adecuado conocido en la técnica, incluido el aislamiento de fuentes naturales, expresión en un sistema de expresión recombinante, síntesis química o síntesis enzimática. Los términos también se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido natural correspondiente, así como también polímeros de aminoácidos naturales y polímeros de aminoácidos no naturales.

Las estructuras macromoleculares de los polipéptidos se pueden describir en términos de distintos niveles de organización. "Estructura primaria" se refiere a la secuencia de aminoácidos de un péptido particular. "Estructura

secundaria" se refiere a estructuras tridimensionales localmente ordenadas, estructuras tridimensionales dentro de un polipéptido. Estas estructuras comúnmente se conocen como dominios. Los dominios son porciones de un polipéptido que forman una unidad compacta del polipéptido y habitualmente tienen 50 a 350 aminoácidos de longitud. Los dominios típicos están conformados por secciones de organización menor tales como tramos de láminas beta y hélices alfa. "Estructura terciaria" se refiere a la estructura tridimensional completa de un monómero de polipéptido. "Estructura cuaternaria" se refiere a la estructura tridimensional formada por la asociación no covalente de unidades terciarias independientes.

El término "cebador" hace referencia a un oligonucleótido monocatenario aislado de entre aproximadamente 10 y 50 nucleótidos de longitud, preferiblemente entre aproximadamente 15 y 50, más preferiblemente 15 y 30 nucleótidos de longitud y lo más preferiblemente entre aproximadamente 18 y 28 nucleótidos de longitud, que forma un dúplex con una secuencia de ácido nucleico monocatenaria de interés, y que es capaz de actuar como punto de partida de la síntesis de ácido nucleico para permitir la polimerización de una hebra complementaria usando una polimerasa bajo condiciones apropiadas (es decir, en presencia de nucleótidos y de un agente inductor tal como ADN polimerasa y a una temperatura y pH adecuados). El cebador debe ser lo suficientemente largo como para cebar la síntesis de productos de extensión en presencia del agente inductor. Las longitudes exactas de los cebadores dependerán de muchos factores, incluida la temperatura, fuente del cebador y uso del método. Preferiblemente, el cebador es un oligodesoxirribonucleótido. Con el fin de facilitar la clonación subsiguiente de secuencias ampliadas, los cebadores pueden tener secuencias del sitio de enzimas de restricción anexadas a sus extremos 5'. Dichas enzimas y sitios se conocen en la técnica. Los cebadores por sí mismos se pueden sintetizar usando técnicas conocidas en el campo. En general, los cebadores se pueden fabricar usando máquinas de síntesis de oligonucleótidos comercialmente disponibles. Un "par cebador" es un par de secuencias de cebadores seleccionado para ampliar una secuencia diana de ADN particular por PCR. Un cebador del par es complementario al extremo 3' de la hebra "sentido" del ADN diana, p. ej., ADNc, y el otro es complementario al extremo 3' de la hebra "anti-sentido" del ADN diana.

Tal como se emplea en este documento, la expresión "sonda" se refiere a un oligonucleótido que es capaz de hibridarse a otro ácido nucleico de interés. Una sonda puede ser monocatenaria o bicatenaria. Una sonda de la presente invención es un oligonucleótido de entre aproximadamente 10 y 100 nucleótidos de longitud, preferiblemente entre aproximadamente 15 y 80, más preferiblemente 20 y 50 nucleótidos de longitud. Las sondas son útiles en la detección, identificación y aislamiento de secuencias de ácidos nucleicos particulares, por ejemplo mediante hibridación Southern u otros métodos conocidos en la técnica. Se contempla que cualquier sonda utilizada en la presente invención será etiquetada con cualquier "molécula indicadora", de manera tal que sea detectable en cualquier sistema de detección como, entre otros, sistemas enzimáticos (p. ej., ELISA, además de ensayos histoquímicos basados en enzimas), fluorescentes, radiactivos y luminiscentes. La presente invención no está destinada a estar limitada a ningún sistema de detección o etiqueta particular.

El término "recombinante" se puede usar para describir una molécula de ácido nucleico y se refiere a un polinucleótido de origen genómico, ARN, ADN, ADNc, vírico, semisintético o sintético, que en virtud de su origen o manipulación no se asocia con todo o parte del polinucleótido al cual se asocia en la naturaleza. El término "recombinante" tal como se utiliza con respecto a una proteína o polipéptido puede hacer referencia a un polipéptido producido por expresión de un polinucleótido recombinante. En general, el gen de interés se clona y luego expresa en organismos transformados, por un método conocido en la técnica. El organismo hospedante expresa el gen exógeno para producir la proteína bajo condiciones de expresión.

La expresión "soporte sólido" se refiere a un material o grupo de materiales que tienen una superficie o superficies rígidas o semi-rígidas. Los ejemplos de materiales incluyen plásticos (p. ej., policarbonato) carbohidratos complejos (p. ej., agarosa y sefarosa), resinas acrílicas (p. ej., poliacrilamida y perlas de látex), nitrocelulosa, vidrio, obleas de silicio y nylon positivamente cargadas. En algunos aspectos, por lo menos una superficie del soporte sólido puede ser prácticamente plana, aunque en algunos aspectos puede ser conveniente separar físicamente regiones de diferentes moléculas, por ejemplo, con pozos, regiones elevadas, pernos, superficies grabadas o similares. En ciertos aspectos, el soporte(s) sólido adoptará la forma de perlas, resinas, geles, microesferas u otras configuraciones geométricas.

La frase "se une específicamente (o selectivamente)" a un anticuerpo o "inmunorreactivo específicamente (o selectivamente) con" cuando hace referencia a una proteína o péptido, se refiere a una reacción de unión que es determinante de la presencia de la proteína en una población heterogénea de proteínas y otros compuestos biológicos. Por lo tanto, bajo condiciones de inmunoensayo designadas, los anticuerpos especificados se unen a una proteína particular por lo menos dos veces el fondo y prácticamente no se unen en una cantidad importante a otras proteínas presentes en la muestra. La unión específica a un anticuerpo bajo dichas condiciones puede requerir que se seleccione un anticuerpo por su especificidad hacia una proteína particular. Por ejemplo, los anticuerpos policlonales contra un fTAS2R se pueden seleccionar para obtener solamente aquellos anticuerpos policlonales que son específicamente inmunorreactivos con la proteína de fTAS2R o su porción inmunogénica y no con otras proteínas, excepto por ortólogos o variantes polimórficas y alelos de la proteína de TAS2R. Esta selección se puede lograr sustrayendo anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con las moléculas de TAS2R de otras especies u otras moléculas de TAS2R. Pueden también seleccionarse anticuerpos que reconocen solamente miembros de la familia fTAS2R GPCR pero no otros GPCR. Se puede emplear una variedad de formatos de inmunoensayo para seleccionar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con una proteína particular. Por ejemplo, los inmunoensayos ELISA de fase sólida se usan habitualmente para seleccionar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con una proteína (véase, p. ej., Harlow

& Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988), para una descripción de formatos de inmunoensayos y condiciones que se pueden usar para determinar inmunorreactividad específica). Típicamente, una reacción específica o selectiva será por lo menos dos veces la señal o ruido de fondo y más típicamente más de 10 a 100 veces el fondo.

Con respecto a receptores, las expresiones "unión específica", "que se une específicamente", "unión selectiva" y "que se une selectivamente" significan que un receptor, tal como un receptor TAS2R, exhibe afinidad apreciable hacia un ligando particular. Afinidad de unión "apreciable" incluye la unión con una afinidad de por lo menos 10^4 M^{-1} , por lo menos 10^5 M^{-1} , específicamente por lo menos 10^6 M^{-1} , más específicamente por lo menos 10^7 M^{-1} , incluso más específicamente por lo menos 10^8 M^{-1} , o incluso más específicamente por lo menos 10^9 M^{-1} . Una afinidad de unión puede también indicarse como un intervalo de afinidades, por ejemplo, 10^4 M^{-1} a 10^{10} M^{-1} , específicamente 10^5 M^{-1} a 10^{10} M^{-1} , más específicamente 10^6 M^{-1} a 10^{10} M^{-1} . La unión específica se puede determinar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para determinar dicha unión. En algunas realizaciones, la unión específica se determina de acuerdo con el análisis de Scatchard y/o ensayos de unión competitivos.

Tal como se emplean en este documento, "estimulación" o "activación" de un receptor TAS2R, o su fragmento de unión al ligando, significa que el receptor TAS2R, o el fragmento, se dispone en un estado en el que produce una respuesta funcional, por ejemplo, el receptor TAS2R interactúa con una vía de señalización intracelular para producir la respuesta funcional, p, ej., el receptor TAS2R interactúa con una proteína G para promover la transducción de señales que produce aumento de Ca^{2+} intracelular.

"Sustancialmente la misma" actividad biológica se refiere a un fragmento de polipéptido, derivado, homólogo, análogo o variante que retiene por lo menos aproximadamente 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, preferiblemente por lo menos aproximadamente 75%, 80%, 85%, 90%, más preferiblemente por lo menos aproximadamente 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, y lo más preferiblemente por lo menos aproximadamente 96%, 97%, 98%, 99% o más actividad biológica del polipéptido madre. El grado al cual el fragmento de polipéptido, derivado, homólogo, análogo o variante retiene la actividad biológica del polipéptido madre se puede evaluar por cualquier medio disponible en la técnica que incluye, aunque sin limitarse a ello, los ensayos enumerados o descritos en este documento.

Una "pareja de unión a TAS2R" es un compuesto que se une directa o indirectamente a un polipéptido TAS2R descrito en este documento.

Un "polipéptido del receptor TAS2R" (o receptor TAS2R o TAS2R) para uso en ensayos descritos en la presente invención para medir la unión al ligando o la actividad del receptor puede comprender un receptor TAS2R; un dominio de un receptor TAS2R, tal como un dominio extracelular, región transmembrana, dominio transmembrana, dominio citoplásmico, un fragmento de unión al ligando, dominio de asociación de subunidad, sitio activo y similares; o una proteína quimérica en donde o bien un receptor TAS2R o su dominio está covalentemente enlazado a una proteína heteróloga.

En este documento, una "sustancia que estimula el sentido del gusto" significa un ligando que se une a un receptor TAS2R específico o conjunto de receptores TAS2R.

La expresión "percepción del sabor", tal como se usa en la presente invención, se refiere a una respuesta (p. ej., bioquímica, conductual) o sensibilidad de un receptor TAS2R a un estímulo gustativo. La modificación de la percepción del sabor incluye una alteración (potenciación, reducción o cambio) de una respuesta bioquímica, una respuesta a la ingesta, una preferencia del sabor, una respuesta metabólica o una conducta general de un mamífero en respuesta a una sustancia que estimula el gusto. "Percepción del sabor" no requiere, aunque puede incluir, transmisión de una señal neuronal que resulta en la sensación *in vivo* del sabor por un mamífero.

El "dominio transmembrana", que comprende las siete regiones transmembrana, se refiere al dominio de polipéptidos de TAS2R que yace dentro de la membrana plasmática, y puede incluir los correspondientes bucles citoplásmicos (intracelulares) y extracelulares, que también se denomina "regiones" de dominio transmembrana. Las regiones transmembrana pueden también unirse a ligando o bien en combinación con el dominio extracelular o solo, y por lo tanto son también útiles para ensayos de unión al ligando *in vitro*.

La expresión "región transmembrana", tal como se emplea en este documento, ilustra una estructura de proteína tridimensional en forma termodinámicamente estable en una membrana, p. ej., una hélice alfa de una sola transmembrana o un cilindro beta transmembrana.

El término "vector" significa una secuencia de ácido nucleico para expresar un gen diana en una célula hospedante. Los ejemplos incluyen un vector de plásmido, un vector de cósmido, un vector de bacteriófago y un vector vírico. Los ejemplos de vectores víricos incluyen un vector de bacteriófago, un vector de adenovirus, un vector de retrovirus y un vector de virus adeno-asociado. Por ejemplo, el vector puede ser un vector de expresión que incluye una secuencia diana membrana o una secuencia de señalización de segregación o una secuencia líder, además de un elemento de control de expresión tal como un promotor, operador, codón de inicio, codón de terminación, señal de poliadenilación y potenciador. El vector se puede fabricar de varias formas conocidas en la técnica dependiendo del propósito. Un vector de expresión puede incluir un marcador de selección para seleccionar una célula hospedante que contiene el vector. Además, un vector de expresión replicable puede incluir un origen de replicación. La expresión "vector recombinante" o "vector de expresión" significa un vector operativamente unido a una secuencia de nucleótidos

heteróloga para el propósito de expresión, producción y aislamiento de la secuencia de nucleótidos heteróloga. La secuencia de nucleótidos heteróloga puede ser una secuencia de nucleótidos que codifica todo o parte de un receptor fTAS2R o un polipéptido quimérico descrito en este documento.

El gen de TAS2R (hTAS2R) y las secuencias de nucleótidos de pseudogenes se usaron como referencias para identificar, mediante un planteamiento de bioinformática, genes de TAS2R felinos (fTAS2R) previamente desconocidos. Posteriormente, el ADN genómico felino aislado se usó para clonar los genes de fTAS2R. La secuencia de nucleótidos de los genes de fTAS2R clonados de varios felinos luego se determinó por secuenciación, p. ej., secuenciación de Sanger, y se usó para establecer una secuencia de nucleótidos de consenso para el gen, y para identificar cualquier sitio de variante en la secuencia.

Se describen polinucleótidos que codifican un receptor fTAS2R. En una realización, se aíslan los polinucleótidos. El polinucleótido puede comprender una secuencia de nucleótidos seleccionada entre la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25; una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 26; una secuencia de nucleótidos que codifica un fTAS2R que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 70% de homología a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 26; una secuencia de nucleótidos que codifica un fTAS2R y que tiene por lo menos 70% de homología a la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25; una secuencia de nucleótidos que se hibrida al complemento del polinucleótido que tiene SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25 bajo condiciones de gran rigurosidad; una secuencia de nucleótidos que comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos anteriores; y el complemento de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos anteriores. En una realización, el porcentaje de homología es por lo menos 90%. En una realización, el porcentaje de homología es por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 98%, más preferiblemente por lo menos 99%. En una realización, el polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada entre: la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25; una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 26; una secuencia de nucleótidos que se hibrida al complemento del polinucleótido que tiene la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25 bajo condiciones de gran rigurosidad; y el complemento de las secuencias de nucleótidos anteriores. En una realización, el polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada entre: la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 17; una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18; una secuencia de nucleótidos que se hibrida al complemento del polinucleótido que tiene la SEQ ID NO: 17 bajo condiciones de gran rigurosidad; y el complemento de las secuencias de nucleótidos anteriores. En una realización, la secuencia de nucleótidos es optimizada por codones para expresión en una célula no felina. En una realización, la célula no felina es *Escherichia coli*, una célula de *Saccharomyces cerevisiae*, una célula de *Drosophila melanogaster*, una célula de *Caenorhabditis elegans* o una célula mamífera. En una realización, la célula mamífera es una célula humana o murina. Los ejemplos de secuencias optimizadas por codones para expresión de los nuevos polipéptidos del receptor fTAS2R en células de *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, células humanas o murinas se describen en las SEQ ID NO: 58-135.

Se describen también polinucleótidos que comprenden una secuencia que tiene por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, por lo menos 99% homología con las SEQ ID NO 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, o el complemento de las SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 o 25.

Se describen también composiciones que comprenden por lo menos dos polinucleótidos descritos en este documento. En una realización, cada polinucleótido codifica una porción de un receptor fTAS2R distinto. En una realización, la composición comprende por lo menos 3, 4 o 5 de los polinucleótidos descritos en este documento.

Se describe que la composición comprende por lo menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 de los polinucleótidos descritos en este documento. En una realización, cada polinucleótido de la composición codifica un receptor fTAS2R diferente, o su fragmento. En una realización, la composición comprende un polinucleótido que comprende la SEQ ID NO: 17 y/o la SEQ ID NO: 21. La composición comprende un par cebador para ampliar una porción de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de TAS2R felino. En una realización, los pares de cebadores se seleccionan entre los pares de cebadores de la Tabla 5. Los pares de cebadores descritos en este documento son útiles para determinación de la secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de TAS2R particular, o su fragmento, usando PCR. Los pares de cebadores de ADN monocatenario se pueden anelar a secuencias dentro o que rodean el gen de fTAS2R con el fin

de cebar ampliando la síntesis de ADN del gen de fTAS2R propiamente dicho. También se pueden emplear cebadores específicos de alelos. Dichos cebadores se anclan solamente a alelos mutantes de fTAS2R particulares, y por lo tanto solamente ampliarán un producto en presencia del alelo mutante como molde.

Se identificó un polimorfismo de un solo nucleótido en la secuencia de ácido nucleico que codifica fTAS2R38 en el nucleótido 220 de la secuencia de ADNc (SEQ ID NO:17) a partir de la secuenciación de ADN genómico felino ampliado de múltiples sujetos. Los dos alelos observados en el nucleótido 220 fueron G y A. La variación del ácido nucleico G220A corresponde a una variación del aminoácido D74N en la secuencia de proteínas de fTAS2R38 (SEQ ID NO:18). En una realización, un polinucleótido descrito comprende una secuencia de nucleótidos de por lo menos 15 nucleótidos contiguos de la SEQ ID NO:17 que contiene el nucleótido 220, en donde una A está presente en el nucleótido 220; o el complemento de la secuencia de nucleótidos. En una realización, el polinucleótido comprende por lo menos 20 nucleótidos contiguos de la SEQ ID NO:17 que contiene el nucleótido 220, en donde una A está presente en el nucleótido 220; o el complemento de la secuencia de nucleótidos. En una realización, un polipéptido de fTAS2R38 descrito comprende la SEQ ID NO:18 con N presente en el residuo 74 de la secuencia, o su fragmento que comprende el residuo N74.

En otro aspecto, se describen polipéptidos del receptor fTAS2R aislados.

En una realización, el polipéptido de fTAS2R aislado es codificado por un polinucleótido descrito en este documento.

En una realización, el polipéptido de fTAS2R aislado puede comprender la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26; o una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, por lo menos 99% de homología con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26. En una realización, el polipéptido de fTAS2R aislado comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26; o una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, por lo menos 99% de homología con una de las secuencias de aminoácidos anteriores. En una realización, el polipéptido de fTAS2R aislado comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18 o SEQ ID NO:22.

Los GPCR sensoriales, como los receptores del sabor amargo TAS2R, tienen una estructura de dominio que incluye un dominio N-terminal; dominios extracelulares; un dominio transmembrana que comprende siete regiones transmembrana, bucles citoplásmicos y extracelulares; dominios citoplásmicos; y un dominio C-terminal. Estos dominios se pueden identificar estructuralmente usando métodos conocidos en la técnica, como programas de análisis de secuencias que identifican dominios hidrófobos e hidrófilos. Dichos dominios son útiles para elaborar proteínas químicas y para los ensayos *in vitro* descritos en este documento, p. ej., ensayos de unión al ligando.

Las siete regiones transmembrana y bucles extracelulares y citoplásmicos se pueden identificar usando métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, las regiones transmembrana de las proteínas de fTAS2R se pueden identificar usando software, TOPCONS, disponible en la internet de Stockholm Bioinformatics Center, Stockholm University (Andreas Bernsel, et al. (2009) Nucleic Acids Research 37 (edición web), W465-8). Las siete regiones transmembrana y los bucles extracelulares y citoplásmicos del fTAS2R que se identifican con TOPCONS se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Predicción de TOPCONS de siete regiones transmembrana, bucles extracelulares y bucles intracelulares

fTAS2R1 (SEQ ID NO:2)
Dominios transmembrana: 1: 2-22, 2: 47-67, 3: 85-105, 4: 125-145, 5: 180-200, 6: 228-248, 7: 258-278
Dominio extracelular: 1, 68-84; 146-179; 249-257.
Dominio intracelular: 23-46; 106-124; 201-227; 279-298
fTAS2R2 (SEQ ID NO:4)
Dominios transmembrana: 1: 11-31, 2: 52-72, 3: 89-109, 4: 130-150, 5: 187-207, 6: 235-255, 7: 265-285
Dominio extracelular: 1-10, 73-88; 151-186; 256-264
Dominio intracelular: 32-51; 110-129; 208-234; 286-304

fTAS2R3 (SEQ ID NO:6)
Dominios transmembrana: 1: 9-29, 2: 51-71, 3: 89-109, 4: 129-149, 5: 187-207, 6: 235-255, 7: 266-286
Dominio extracelular: 1-8; 72-88; 150-186; 256-265
Dominio intracelular: 30-50; 110-128; 208-234; 287-316
fTAS2R4 (SEQ ID NO:8)
Dominios transmembrana: 1: 3-23, 2: 48-68, 3: 88-108, 4: 130-150, 5: 184-204, 6: 232-252, 7: 262-282
Dominio extracelular: 1-2; 69-87; 151-183; 253-261
Dominio intracelular: 24-47; 109-129; 205-231; 283-306
fTAS2R7 (SEQ ID NO:10)
Dominios transmembrana: 1: 9-29, 2: 51-71, 3: 89-109, 4: 129-149, 5: 188-208, 6: 236-256, 7: 266-286
Dominio extracelular: 1-8; 72-88; 150-187; 257-265
Dominio intracelular: 30-50; 110-128; 209-235; 287-311
fTAS2R9(SEQ ID NO:12)
Dominios transmembrana: 1: 7-27, 2: 51-71, 3: 89-109, 4: 129-149, 5: 184-204, 6: 232-252, 7: 263-283
Dominio extracelular: 1-6; 72-88; 150-183; 253-262
Dominio intracelular: 28-50; 110-128; 205-231; 284-337
fTAS2R10 (SEQ ID NO:14)
Dominios transmembrana: 1: 2-22, 2: 48-68, 3: 88-108, 4: 129-149, 5: 182-202, 6: 230-250, 7: 261-281
Dominio extracelular: 1; 69-87; 150-181; 251-260
Dominio intracelular: 23-48; 109-128; 203-229; 282-300
fTAS2R12 (SEQ ID NO:16)
Dominios transmembrana: 1: 9-29, 2: 48-68, 3: 89-109, 4: 129-149, 5: 186-206, 6: 231-251, 7: 262-282
Dominio extracelular: 1-8; 69-88; 150-185; 252-261
Dominio intracelular: 30-47; 110-128; 207-230; 283-309
fTAS2R38 (SEQ ID NO:18)
Dominios transmembrana: 1: 18-38, 2: 62-82, 3: 99-119, 4: 140-160, 5: 199-219, 6: 247-267, 7: 278-298
Dominio extracelular: 1-17; 83-98; 161-198; 268-277
Dominio intracelular: 39-61; 120-139; 220-246; 299-334
fTAS2R42 (SEQ ID NO:20)
Dominios transmembrana: 1: 2-22, 2: 48-68, 3: 89-109, 4: 129-149, 5: 186-206, 6: 234-254, 7: 265-285
Dominio extracelular: 1; 69-88; 150-185; 255-264
Dominio intracelular: 23-47; 110-128; 207-233; 286-322
Dominios transmembrana: 1: 3-23, 2: 48-68, 3: 88-108, 4: 128-148, 5: 182-202, 6: 230-250, 7: 261-281
Dominio extracelular: 1-2; 69-87; 149-181; 251-260

Dominio intracelular: 24-47; 109-127; 203-229; 282-299
fTAS2R44 (SEQ ID NO:24)
Dominios transmembrana: 1: 3-23, 2: 48-68, 3: 88-108, 4: 128-148, 5: 182-202, 6: 230-250, 7: 260-280
Dominio extracelular: 1-2; 69-87; 149-181; 251-259
Dominio intracelular: 24-47; 109-127; 203-229; 281-308
fTAS2R67 (SEQ ID NO:26)
Dominios transmembrana: 1: 9-29, 2: 51-71, 3: 89-109, 4: 129-149, 5: 186-206, 6: 233-253, 7: 264-284
Dominio extracelular: 1-8; 72-88; 150-185; 254-263
Dominio intracelular: 30-50; 110-128; 207-232; 285-312

Se pueden generar predicciones alternativas de las regiones transmembrana y bucles extracelulares y citoplásmicos de las proteínas de fTAS2R usando un software distinto también disponible en internet de Stockholm Bioinformatics Center, como SCAMPI (Andreas Bernsel, et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 7177-7181.); PRODIV (Håkan Viklund y Arne Elofsson (2004) Protein Science 13, 1908-1917) y OCTAPUS (Håkan Viklund y Arne Elofsson (2008) Bioinformatics. 24, 1662-1668.) Otros métodos conocidos en la técnica para pronosticar las regiones estructurales incluyen métodos de predicción de hidropatía de Goldman-Engleman-Steitz, o Kyte-Doolittle (J. Mol. Biol. 157: 105-132 (1982), o Hopp-Woods. Los métodos de predicción de estructura secundaria incluyen Garnier-Robson, o Deléage & Roux o Chou-Fasman. Como se conoce en la técnica, los distintos algoritmos disponibles pueden pronosticar límites ligeramente diferentes para regiones transmembrana basadas en la secuencia de aminoácidos.

En una realización, el polipéptido del receptor TAS2R aislado puede comprender por lo menos un dominio extracelular de un receptor TAS2R felino; por lo menos un dominio transmembrana de un receptor TAS2R felino; o por lo menos un dominio intracelular de un receptor TAS2R felino, en donde el receptor TAS2R felino comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26; en donde el polipéptido del receptor fTAS2R aislado no consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 10.

Se describe que el dominio extracelular del polipéptido de fTAS2R puede comprender los aminoácidos 1, 68-84; 146-179; o 249-257 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 1-10, 73-88; 151-186; o 256-264 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 1-8; 72-88; 150-186; o 256-265 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 1-2; 69-87; 151-183; o 253-261 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 1-8; 72-88; 150-187; o 257-265 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 1-6; 72-88; 150-183; o 253-262 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 1; 69-87; 150-181; o 251-260 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 1-8; 69-88; 150-185; o 252-261 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 1-17; 83-98; 161-198; o 268-277 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 1; 69-88; 150-185; o 255-264 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 1-2; 69-87; 149-181; o 251-260 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 1-2; 69-87; 149-181; o 251-259 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 1-8; 72-88; 150-185; o 254-263 de la SEQ ID NO:26.

Se describe que el dominio transmembrana del polipéptido de fTAS2R puede comprender los aminoácidos 2-22, 47-67, 85-105, 125-145, 180-200, 228-248, o 258-278 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 11-31, 52-72, 89-109, 130-150, 187-207, 235-255, o 265-285 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 187-207, 235-255, o 266-286 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 130-150, 184-204, 232-252, o 262-282 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 188-208, 236-256, o 266-286 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 7-27, 51-71, 89-109, 129-149, 184-204, 232-252, o 263-283 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 2-22, 2, 48-68, 88-108, 129-149, 182-202, 230-250, o 261-281 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 9-29, 48-68, 89-109, 129-149, 186-206, 231-251 o 262-282 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 18-38, 62-82, 99-119, 140-160, 199-219, 247-267, o 278-298 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 2-22, 48-68, 89-109, 129-149, 186-206, 234-254 o 265-285 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 128-148, 182-202, 230-250 o 261-281 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 128-148, 182-202, 230-250 o 260-280 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 186-206, 233-253 o 264-284 de la SEQ ID NO:26.

Se describe que el dominio intracelular del polipéptido de fTAS2R puede comprender los aminoácidos 23-46; 106-124; 201-227; o 279-298 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 32-51; 110-129; 208-234; o 286-304 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 30-50; 110-128; 208-234; o 287-316 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 24-47; 109-129; 205-231; o 283-306 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 30-50; 110-128; 209-235; o 287-311 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 28-50; 110-128; 205-231; o 284-337 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 23-48; 109-128; 203-229; o 282-300 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 30-47; 110-128; 207-230; o 283-309 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 39-61; 120-139; 220-246; o 299-334 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 23-47; 110-128; 207-233; o 286-322 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 24-47; 109-127; 203-229; o 282-299 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 24-47; 109-127; 203-229; o 281-308 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 30-50; 110-128; 207-232; o 285-312 de la SEQ ID NO:26.

Se describe que el polipéptido del receptor fTAS2R comprende una región transmembrana 2, una región transmembrana 3, una región transmembrana 4, una región transmembrana 5, una región transmembrana 6 y una región transmembrana 7, en donde cada región transmembrana comprende por lo menos 20 aminoácidos consecutivos de la secuencia de la región transmembrana correspondiente seleccionadas en forma independiente entre SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:26; o una región transmembrana 3, una región transmembrana 6 y una región transmembrana 7, en donde cada región transmembrana comprende por lo menos 20 aminoácidos consecutivos de la secuencia de la región transmembrana correspondiente seleccionadas en forma independiente entre SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:26; un dominio extracelular 3 que comprende por lo menos 15 aminoácidos consecutivos seleccionados entre los aminoácidos 146-179 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 151-186 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 150-186 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 151-183 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 150-187 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 150-183 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 150-181 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 150-185 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 161-198 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 150-185 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 149-181 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 149-181 de la SEQ ID NO:24; y aminoácidos 150-185 de la SEQ ID NO:26; y un dominio extracelular 4 que comprende por lo menos 8 aminoácidos consecutivos seleccionados entre los aminoácidos 249-257 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 256-264 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 256-265 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 253-261 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 257-265 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 253-262 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 251-260 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 252-261 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 268-277 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 255-264 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 251-260 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 251-259 de la SEQ ID NO:24; y aminoácidos 254-263 de la SEQ ID NO:26.

Se describen también polinucleótidos que codifican el polipéptido que comprende por lo menos un dominio extracelular de un receptor TAS2R felino; por lo menos un dominio transmembrana de un receptor TAS2R felino; o por lo menos un dominio intracelular de un receptor TAS2R felino.

En otro aspecto, se describen polipéptidos quiméricos que comprenden un dominio extracelular, un dominio intracelular o una región transmembrana de un polipéptido del receptor TAS2R felino, y que además comprenden un polipéptido heterólogo. El dominio intracelular, dominio extracelular o la región transmembrana del polipéptido del receptor TAS2R felino puede ser cualquiera de aquellos descritos en este documento.

El polipéptido heterólogo puede ser cualquier polipéptido adecuado conocido en la técnica, o una porción de dicho polipéptido que pueda ser útil en este documento. El polipéptido heterólogo puede ser, por ejemplo, una secuencia para determinar la localización y expresión celular, para permitir el correcto pliegue del polipéptido quimérico en un sistema de expresión y/o para facilitar el aislamiento del polipéptido quimérico. El polipéptido heterólogo puede enlazarse a cualquier porción del polipéptido quimérico, por ejemplo al extremo amino terminal o al extremo carboxi terminal de la secuencia fTAS2R. Por ejemplo, el polipéptido heterólogo puede ser los primeros 45 aminoácidos de somatostatina de rata, la marca FLAG®, una marca 6x histidina (his), MYC, una marca de proteína fluorescente, V5 y/o glutatión S-transferasa (GST). Cuando el polipéptido heterólogo consiste en los primeros 45 aminoácidos de somatostatina de rata, típicamente se dispone en el extremo amino terminal del polipéptido quimérico para permitir el direccionamiento de la membrana. Cuando el polipéptido heterólogo es una marca, para permitir que el aislamiento del polipéptido quimérico sea más fácil, p. ej., una marca 6x histidina, se puede disponer en el término amino del polipéptido quimérico. El experto en la técnica puede tomar la determinación de una localización adecuada para el polipéptido heterólogo en el polipéptido quimérico en relación al extremo amino o al extremo carboxi de la secuencia fTAS2R para obtener un aspecto funcional particular del polipéptido heterólogo en el polipéptido quimérico.

Se describen también polinucleótidos que codifican polipéptidos quiméricos.

Se describe también una composición que comprende por lo menos dos polipéptidos de fTAS2R descritos en este documento. En una realización, la composición comprende por lo menos 3, 4 o 5 polipéptidos descritos en este documento. En una realización, la composición comprende por lo menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 polipéptidos descritos en este documento. En una realización, cada polipéptido en la composición es un receptor fTAS2R diferente. En una realización, la composición comprende un polipéptido que comprende la SEQ ID NO:18 y un polipéptido que comprende la SEQ ID NO:22.

A menos que se indique otra cosa, una secuencia de polipéptidos particular también abarca implícitamente sus variantes modificadas en forma conservadora. Una sustitución de aminoácido conservadora en una secuencia de polipéptidos incluye la sustitución de un aminoácido en una clase por un aminoácido de la misma clase, en donde una clase se define mediante propiedades físico-químicas comunes de la cadena lateral del aminoácido y altas frecuencias de sustitución en proteínas homólogas que se hallan en la naturaleza, según lo determinado, por ejemplo, por la matriz de intercambio de frecuencias Dayhoff o la matriz BLOSUM. Se han categorizado seis clases generales de cadenas laterales de aminoácidos e incluyen: Clase I (Cys); Clase II (Ser, Thr, Pro, Ala, Gly); Clase III (Asn, Asp, Gln, Glu); Clase IV (His, Arg, Lys); Clase V (Ile, Leu, Val, Met); y Clase VI (Phe, Tyr, Trp). Por ejemplo, la sustitución de un Asp por otro residuo de clase III tal como Asn, Gln o Glu, es una sustitución conservadora. El experto en la técnica puede determinar fácilmente las regiones de la molécula de interés que pueden tolerar el cambio por referencia a Hopp/Woods y Kyte- Doolittle plots.

A menos que se indique otra cosa, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca explícitamente sus variantes modificadas de manera conservadora (p. ej., sustituciones de codones degeneradas) y secuencias complementarias, además de la secuencia que se indica explícitamente. Concretamente, las sustituciones de codones degeneradas se pueden lograr generando secuencias en las que la tercera posición de uno o más (o todos) de los codones seleccionados se sustituye con residuos de base mixta y/o desoxivinosina (Batzner et al., *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985); Rossolini et al., *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994)).

El porcentaje de identidad (homología) se puede determinar por comparación directa de la información de la secuencia entre dos moléculas, alineando las secuencias, contando el número exacto de correspondencias entre las dos secuencias alineadas, dividiendo la longitud de la secuencia más corta y multiplicando el resultado por 100. Se pueden usar programas de ordenador fácilmente disponibles para ayudar en el análisis, como ALIGN (Dayhoff, M.O. en *Atlas of Protein Sequence and Structure* M.O. Dayhoff ed., 5 Supl. 3:353-358, National Biomedical Research Foundation, Washington, DC), que adapta el algoritmo de homología local de Smith y Waterman 1981 *Advances in Appl Math* 2:482-489, para análisis de péptidos. Los programas para determinar la identidad de secuencias de nucleótidos están disponibles en Wisconsin Sequence Analysis Package, Versión 8 (disponible de Genetics Computer Group, Madison, WI) por ejemplo, los programas BESTFIT, FASTA y GAP, que solamente dependen del algoritmo Smith y Waterman. Estos programas se utilizan fácilmente con los parámetros por defecto recomendados por el fabricante y descritos en Wisconsin Sequence Analysis Package anteriormente mencionado. Por ejemplo, el porcentaje de identidad de una secuencia de nucleótidos particular a una secuencia de referencia se puede determinar usando el algoritmo de homología de Smith y Waterman con una tabla de puntuación por defecto y una penalización de espacio de seis posiciones de nucleótidos.

Alternativamente, la homología de los nucleótidos se puede determinar por hibridación bajo condiciones que forman dúplex estables entre regiones homólogas, seguida de digestión con nucleasa(s) específicas monocatenarias y determinación del tamaño de los fragmentos digeridos. Las secuencias de ADN que son sustancialmente homólogas se pueden identificar en un experimento de hibridación Southern, por ejemplo, bajo condiciones rigurosas, como se define para ese sistema particular. Definir las condiciones de hibridación apropiadas está dentro del campo técnico. Véanse, p. ej., Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989) o *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y., 6.3.1-6.3.6, 1991. En una realización, las condiciones de gran rigurosidad son 6X SSC (1X SSC = cloruro de sodio 0,15 M, citrato de sodio 0,015 M, pH 7) a 45° C., seguido de un lavado en 0,2X SSC, 0,1% SDS a 65° C o equivalente. Las condiciones de hibridación moderadas se definen como el equivalente a la hibridación en 2X cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a 30° C., seguido de un lavado en 1X SSC, 0,1% SDS a 50° C. Las condiciones de gran rigurosidad se conocen en la técnica, y para los fines de la presente invención, incluyen condiciones equivalentes a la hibridación en 6X cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a 45° C., seguido de un lavado en 0,2X SSC, 0,1% SDS a 65° C.

Se describe en este documento un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de TAS2R felino descrito en este documento, o su fragmento. En una realización, el vector recombinante comprende un polinucleótido que consiste en la SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, o 25; un polinucleótido que consiste en el complemento de la SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 o 25; o un polinucleótido que consiste en una secuencia que tiene por lo menos 90%, por lo menos 95%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, por lo menos 99% homología con SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, o el complemento de la SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 o 25. En una realización, el vector recombinante comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada entre: la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25; una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, o SEQ ID NO: 26; una secuencia de nucleótidos que se hibrida al complemento del polinucleótido que tiene SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25 bajo condiciones de gran rigurosidad; y el complemento de las secuencias de nucleótidos anteriores. En una realización, el vector comprende una secuencia de polinucleótidos de la SEQ ID NO:17 o la SEQ ID NO:21. También se describe un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido quimérico descrito en este documento.

El vector recombinante se puede construir para uso en células hospedantes procariontes o eucariotas. Por ejemplo, cuando una célula procarionte se usa como célula hospedante, el vector de expresión utilizado en general incluye un promotor fuerte capaz de iniciar la transcripción (por ejemplo, un promotor pL_A, promotor *trp*, promotor *lac*, promotor *tac*, promotor T7), un sitio de unión al ribosoma para iniciar la traducción, y una secuencia de finalización de la transcripción/traducción. Cuando se usa una célula eucariota como célula hospedante, el vector utilizado en general incluye el origen de replicación que actúa en la célula eucariota, por ejemplo el origen de replicación f1, el origen de replicación SV40, el origen de replicación pMB1, el origen de replicación adeno, el origen de replicación AAV o el origen de replicación BBV, aunque sin limitarse a estos. Un promotor que es un vector de expresión para una célula hospedante eucariota puede ser un promotor derivado de los genomas de células mamíferas (por ejemplo, un promotor de metalotioneína o un promotor de EF-1 alfa) o un promotor derivado de virus mamíferos (por ejemplo, un promotor tardío de adenovirus, un promotor del virus *Vaccinia* 7,5K, un promotor Sindbis, un promotor SV40, un promotor de

cytomegalovirus y un promotor *tk* de HSV). Una secuencia de terminación de la transcripción en un vector de expresión para una célula hospedante eucariota puede ser, en general, una secuencia de poliadenilación.

Se describe también una célula hospedante que comprende un vector de expresión o un polinucleótido descrito en este documento. Una célula hospedante adecuada se puede transformar con por lo menos uno de ejemplo de un polinucleótido descrito en este documento, por ejemplo un polinucleótido que consiste en la SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 o 25.

La célula hospedante del vector puede ser cualquier célula que pueda ser utilizada en términos prácticos por el vector de expresión. Por ejemplo, la célula hospedante puede ser una célula eucariota superior, como una célula mamífera, o una célula eucariota inferior, como una célula de levadura. Además, la célula hospedante puede ser una célula procariota, como una célula bacteriana. Una célula hospedante procariota puede ser una bacteria del género *Bacillus*, como *E. coli* JM109, *E. coli* BL21, *E. coli* RR1, *E. coli* LE392, *E. coli* B, *E. coli* X 1776, *E. coli* W3110, *Bacillus subtilis* y *Bacillus thuringiensis*; o una bacteria intestinal, como *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* y varias especies de *Pseudomonas*. Una célula eucariota puede ser una levadura (p. ej., *Saccharomyces cerevisiae*), una célula de insecto, una célula vegetal o una célula animal, por ejemplo, Sp2/0 de ratón, CHO (ovario de hámster chino) K1, CHO DG44, PER.C6, W138, BHK, COS-7, 293, HepG2, Huh7, 3T3, RIN, HeLa, HEK-293, o una línea celular de MDCK. En algunas realizaciones, son útiles en este documento las células de peces.

El polinucleótido o vector recombinante, incluido el polinucleótido, se puede transferir a una célula hospedante usando un método conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando se usa una célula procariota como la célula hospedante, la transferencia se puede realizar usando un método CaCl_2 o un método de electroporación, y cuando se usa una célula eucariota como la célula hospedante, la transferencia se puede llevar a cabo por microinyección, precipitación de fosfato de calcio, electroporación, transfección mediada por liposomas, transfección LIPOFECTAMINE® (Life Technologies Corporation) o bombardeo de genes, aunque sin limitarse a esto.

Después de introducir el vector de expresión en las células, las células transfectadas se pueden cultivar bajo condiciones que favorecen la expresión de fTAS2R. fTAS2R se puede recubrir del cultivo usando técnicas convencionales conocidas en el campo.

Los vectores de expresión descritos en este documento son particularmente útiles para ensayos a fin de identificar y caracterizar sustancias que estimulan el sentido del gusto. Los medios para introducir/expresar los ácidos nucleicos y vectores, o bien individualmente o como bibliotecas, se conocen en la técnica. Se puede medir una diversidad de parámetros individuales de células, órganos o animales completos mediante una diversidad de métodos. Las secuencias de fTAS2R descritas se pueden expresar, por ejemplo, en tejidos de gusto animal por administración con un agente transmisible, p. ej., vector de expresión de adenovirus.

Los ensayos de ácido nucleico para presencia de ADN y ARN para un miembro de la familia de TAS2R en una muestra incluyen numerosas técnicas conocidas por los expertos en la materia, como análisis Southern, análisis Northern y dot blots, protección de RNasa, análisis S1, técnicas de ampliación como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y reacción en cadena de la ligasa (LCR), e hibridación *in situ*. A su vez, una proteína de TAS2R se puede detectar con diversas técnicas de inmunoensayo conocidas en el campo. La muestra de ensayo típicamente se compara tanto con un control positivo (p. ej., una muestra que expresa una proteína TAS2R recombinante) como con un control negativo.

La información de la secuencia de aminoácidos y ácido nucleico descrita en este documento hace posible la identificación de los compuestos que son parejas de unión con los que interactuará un polinucleótido o polipéptido de TAS2R. Los métodos para identificar los compuestos que son parejas de unión incluyen ensayos de disolución, ensayos *in vitro* en los que se inmovilizan polipéptidos TAS2R, y ensayos basados en células.

Las moléculas de unión específicas, incluidos ligandos naturales y compuestos sintéticos, se pueden identificar o desarrollar usando productos TAS2R aislados o recombinantes, variantes de TAS2R, o células que expresan dichos productos. Las parejas de unión son útiles para purificar productos TAS2R y detectar o cuantificar productos TAS2R en muestras de fluido y tejido usando procedimientos inmunológicos conocidos. Las moléculas de unión son también útiles para modular (es decir, bloquear, inhibir o estimular) las actividades biológicas de TAS2R, especialmente aquellas actividades implicadas en la transducción de señales. Las moléculas de unión son también útiles para pronosticar la percepción del gusto de un organismo tal como un mamífero, detectando un polipéptido de TAS2R en una muestra biológica de un felino.

Se describen métodos para identificar compuestos que se unen y/o modulan los receptores fTAS2R.

En una realización, el método comprende poner en contacto el receptor TAS2R definido en las reivindicaciones 1-3 con un compuesto de ensayo que se sospecha que se une al receptor TAS2R; y detectar la unión entre el compuesto y el receptor TAS2R. La unión se puede determinar con cualquier ensayo de unión conocido por el experto en la técnica, incluidos ensayos de desplazamiento de gel, Western blot, ensayos de competición radiomarcados, expresión basada en fagos, clonación de expresión basada en fagos, co-fraccionamiento por cromatografía, co-precipitación, reticulación, análisis de interacción de atrapamiento/doble híbrido, análisis southwestern y ELISA. Los métodos pueden también emplear ligandos que se unen a una etiqueta, como una radioetiqueta (p. ej., ^{125}I , ^{35}S , ^{32}P , ^{33}P , ^3H), una etiqueta de fluorescencia, una etiqueta quimioluminiscente, una etiqueta enzimática y una etiqueta inmunogénica.

En una variación, se usa en el método una composición que comprende una célula que expresa el receptor TAS2R en su superficie. En otra variación, se emplea el receptor TAS2R aislado o las membranas celulares que comprenden el receptor TAS2R. La unión se puede medir directamente, p. ej., usando un compuesto etiquetado, o se puede medir en forma indirecta. Los compuestos identificados por unir un receptor TAS2R se pueden ensayar también en otros ensayos, incluida la actividad de TAS2R y/o modelos *in vivo*, con el fin de confirmar o cuantificar su actividad.

La unión del ligando a una proteína TAS2R, un dominio o una proteína quimérica se puede ensayar en disolución, en una membrana bicapa, adjunta a una fase sólida, en una monocapa de lípido, o en vesículas. La unión del ligando a un receptor TAS2R se puede ensayar usando, p. ej., cambios en las características espectroscópicas (p. ej., fluorescencia, absorbancia, índice de refracción), o en las propiedades hidrodinámicas (p. ej., forma), cromatográficas o de solubilidad.

El polipéptido o polinucleótido de TAS2R empleado en dicha prueba puede o bien estar libre en la disolución, unido a un soporte sólido, transportado en una superficie celular, localizado en forma intracelular, o asociado con una porción de una célula. El experto en la técnica puede, por ejemplo, medir la formación de complejos entre un polinucleótido o receptor TAS2R y el compuesto que se está ensayando. De manera alternativa, el experto en la técnica puede examinar la disminución en la formación de complejo entre un polinucleótido o receptor TAS2R y su sustrato causado por el compuesto que se está ensayando. En algunas realizaciones, los sitios de reconocimiento del polinucleótido o receptor TAS2R se acoplan con un sistema de monitoreo, o bien eléctrico u óptico. Un estímulo químico apropiado puede unirse al dominio de unión al ligando del receptor, cambiando la conformación del receptor hasta un grado en que los electrónicos acoplados o los cambios ópticos puedan observarse en una lectura. En una realización, el soporte sólido se formula en la lengua o biosensor electrónico específico de un felino.

En una realización de un ensayo de disolución, los métodos pueden comprender las etapas de poner en contacto un receptor TAS2R definido en las reivindicaciones 1-3 con uno o más compuestos de ensayo e identificar los compuestos que se unen al receptor TAS2R. La identificación de los compuestos que se unen al receptor TAS2R se puede lograr aislando el complejo de polipéptido TAS2R/pareja de unión, y separando el compuesto pareja de unión del polipéptido TAS2R. En un aspecto, el complejo de polipéptido TAS2R/pareja de unión se aísla usando un anticuerpo inmuno-específico o bien para el receptor TAS2R o el compuesto de ensayo. Incluso en otras realizaciones, el receptor TAS2R o el compuesto de ensayo comprende una etiqueta o marca que facilita su aislamiento, y métodos para identificar los compuestos que son parejas de unión incluyen la etapa de aislar el complejo de polipéptido TAS2R/pareja de unión a través de la interacción con la etiqueta o marca.

En una variación de un ensayo *in vitro*, el método comprende las etapas de poner en contacto un receptor TAS2R inmovilizado con un compuesto de ensayo y detectar la unión del compuesto de ensayo al receptor TAS2R. En una realización alternativa, el compuesto de ensayo se inmoviliza y se detecta la unión del receptor TAS2R. La inmovilización se logra usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, incluido el enlace a un soporte, una esfera o una resina cromatográfica, además de interacciones no covalentes de gran afinidad, como unión a anticuerpos, o uso de unión de estreptavidina/biotina en donde el compuesto inmovilizado incluye un resto biotina. El soporte se puede formular, por ejemplo, en una lengua o biosensor electrónico específico de un felino.

Se describe que los ensayos basados en células se usan para identificar compuestos que son parejas de unión de un receptor TAS2R. En una realización, el método comprende las etapas de poner en contacto un receptor TAS2R expresado en la superficie de una célula con un compuesto de ensayo y detectar la unión del compuesto de ensayo al receptor TAS2R. En algunas realizaciones, la detección comprende detectar un evento fisiológico en la célula causado por la unión de la molécula.

Se describe que se emplea selección de alto rendimiento (HTS) para compuestos que tienen afinidad de unión adecuada a un receptor TAS2R. En síntesis, se sintetizan grandes compuestos de ensayo distintos en un sustrato sólido. Los compuestos de ensayo se ponen en contacto con un receptor TAS2R y se lavan. El receptor TAS2R unido luego se detecta por métodos conocidos en la técnica. Los polipéptidos purificados de la invención pueden también recubrirse directamente en placas para uso en las técnicas de evaluación de fármacos anteriormente mencionadas. Además, los anticuerpos no neutralizantes se pueden usar para capturar la proteína e inmovilizarla sobre el soporte sólido.

En general, el receptor TAS2R expresado se puede usar para ensayos de unión HTS junto con un ligando, tal como un aminoácido o carbohidrato. El ligando identificado se etiqueta con un radioisotopo adecuado, incluidos ^{121}I , ^3H , ^{35}S o ^{32}P , por métodos conocidos por el experto en la técnica. Alternativamente, los ligandos se pueden etiquetar por métodos conocidos con un derivado fluorescente adecuado (Baindur et al., Drug Dev. Res., 1994, 33, 373-398; Rogers, Drug Discovery Today, 1997, 2, 156-160). El ligando radiactivo específicamente unido al receptor en las preparaciones de membranas elaborado a partir de la línea celular que expresa la proteína recombinante se puede detectar en ensayos HTS en una de varias formas convencionales, incluida la filtración del complejo receptor-ligando para separar el ligando unido del ligando no unido. Los métodos alternativos incluyen un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) o un formato FlashPlate en el que dicha separación es innecesaria. La unión de ligandos fluorescentes se puede detectar de diversas formas, incluida la transferencia de energía de fluorescencia (FRET), análisis espectrofotofluorométrico directo de ligando unido o polarización con fluorescencia.

Se describe que o bien el receptor TAS2R o el compuesto de ensayo comprende una etiqueta o una marca que facilita su aislamiento, y los métodos para identificar compuestos de ensayo incluyen una etapa de aislar el complejo de polipéptido TAS2R/compuesto de ensayo a través de la interacción con la etiqueta o marca. Una marca ilustrativa de este tipo es una secuencia de poli-histidina, en general aproximadamente seis residuos histidina, que permite el aislamiento de un compuesto así etiquetado usando quelación con níquel. Otras etiquetas y marcas, como la etiqueta FLAG (Eastman Kodak, Rochester, NY), se conocen y utilizan habitualmente en la técnica.

La detección de la unión se puede lograr usando una etiqueta radiactiva en el compuesto no inmovilizado, usando una etiqueta fluorescente en el compuesto no inmovilizado, usando un anticuerpo inmunoespecífico para el compuesto no inmovilizado, usando una etiqueta en el compuesto no inmovilizado que excita un soporte fluorescente al que se une el compuesto inmovilizado, además de otras técnicas conocidas y que se ponen en práctica habitualmente en la técnica.

Se pueden usar otros ensayos para identificar ligandos específicos de un receptor TAS2R, incluidos ensayos que identifican ligandos de la proteína diana a través de medir la unión directa de ligandos de ensayo a la diana, además de ensayos que identifican ligandos de proteínas diana a través de ultrafiltración de afinidad con métodos de espectroscopia de masas por pulverización HPLC u otros métodos físicos y analíticos. Alternativamente, dichas interacciones de unión se evalúan indirectamente usando el sistema de dos híbridos de levadura, un ensayo genético para detectar interacciones entre dos proteínas o polipéptidos.

En cualquiera de los métodos descritos en este documento, para que sea considerado un ligando del polipéptido del receptor TAS2R, el compuesto de ensayo debe alterar la interacción medida por una cantidad suficiente para lograr una diferencia estadísticamente significativa entre las respuestas en la presencia frente a la ausencia del compuesto de ensayo. La significación estadística se puede determinar mediante cualquier prueba estadística adecuada conocida en la técnica, como una prueba de la t. Por ejemplo, para que sea de significación estadística, el valor p es por lo menos 0,05, por lo menos 0,01 o por lo menos 0,001.

Se describen también métodos para identificar compuestos que modulan (es decir aumentan o reducen) la actividad del receptor TAS2R que comprenden poner en contacto un receptor TAS2R con un compuesto, y determinar si el compuesto modifica la actividad del receptor TAS2R. En otra realización, el método comprende poner en contacto un receptor TAS2R con un ligando del receptor TAS2R conocido en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo. La actividad en presencia del compuesto de ensayo se compara con la actividad en ausencia del compuesto de ensayo. Si la actividad de la muestra que contiene el compuesto de ensayo es mayor que la actividad de la muestra que carece del compuesto de ensayo, el compuesto es un agonista. De modo similar, si la actividad de la muestra que contiene el compuesto de ensayo es inferior a la actividad en la muestra que carece del compuesto de ensayo, el compuesto es un antagonista.

En una realización, la proteína TAS2R se mide expresando un gen de TAS2R en una célula heteróloga con una proteína G promiscua que enlaza el receptor a una vía de transducción de señales C de fosfolipasa (véase Offermanns & Simon, J. Biol. Chem. 270:15175-15180 (1995)). Opcionalmente, la línea celular eucariota no expresa naturalmente los genes de TAS2R (p. ej., Life Technologies Cat# R700-07) y la proteína G promiscua es Gα15 (Offermanns & Simon, *supra*).

En una realización, un polipéptido de TAS2R se expresa en una célula eucariota como receptor quimérico con una secuencia chaperona heteróloga que facilita su maduración, dirigiéndose a través de la vía segregadora o localización de la membrana. En una realización preferida, la secuencia heteróloga es una secuencia de rodopsina, como un fragmento N-terminal de una rodopsina. Dichos receptores TAS2R quiméricos se pueden expresar en cualquier célula eucariota, como las células Life Technologies Cat# R700-07. Preferiblemente, las células comprenden una proteína G funcional, p. ej., Gα15, que es capaz de acoplar el receptor a una vía de señalización intracelular o a una proteína de señalización tal como fosfolipasa Cβ. La activación de dichos receptores expresados en dichas células se puede detectar usando cualquier método convencional, como detectando cambios en el calcio intracelular detectando fluorescencia dependiente del calcio FURA-2 en la célula.

En otra realización, los niveles de transcripción se pueden medir para evaluar los efectos de un compuesto de ensayo sobre la transducción de señales. Una célula hospedante que contiene una proteína TAS2R de interés se pone en contacto con un compuesto de ensayo durante un tiempo suficiente para efectuar cualquier interacción, y luego se mide el nivel de expresión génica. La cantidad de tiempo para efectuar dichas interacciones se puede determinar en forma empírica, como dejando transcurrir un curso de tiempo y midiendo el nivel de transcripción en función del tiempo. La cantidad de transcripción se puede medir usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica como adecuados. Por ejemplo, la expresión de ARNm de la proteína de interés se puede detectar usando Northern blots o se pueden identificar sus productos de polipéptidos usando inmunoensayos. Alternativamente, los ensayos basados en transcripción que usan un gen indicador se pueden usar como se describe en la patente de EE. UU. 5.436.128. Los genes indicadores pueden ser, p. ej., cloranfenicol acetiltransferasa, luciferasa, [beta]-galactosidasa y fosfatasa alcalina. Asimismo, la proteína de interés se puede usar como un gen indicador indirecto mediante la sujeción a un segundo indicador, como proteína fluorescente verde (véase, p. ej., Mistili & Spector, Nature Biotechnology 15:961-964 (1997)). La cantidad de transcripción se compara luego con la cantidad de transcripción o bien en la misma célula en ausencia del compuesto de ensayo, o se puede comparar con la cantidad de transcripción en una célula

prácticamente idéntica que carece de la proteína de interés. Una célula prácticamente idéntica puede derivar de las mismas células de las cuales se preparó la célula recombinante pero que no había sido modificada por introducción de ADN heterólogo. Cualquier diferencia en la cantidad de transcripción indica que el compuesto de ensayo tiene en algún modo alterada la actividad de la proteína de interés.

5 Se describe un método para identificar un agonista del receptor TAS2R felino que comprende poner en contacto un polipéptido del receptor Tas2R felino descrito en este documento con un compuesto de ensayo, y detectar un incremento en la actividad biológica del receptor en presencia del compuesto en relación con la actividad biológica del polipéptido en ausencia del compuesto.

10 Se describe un método para identificar un antagonista de un receptor Tas2R felino que comprende poner en contacto un polipéptido del receptor Tas2R felino descrito en este documento con un compuesto de ensayo; y detectar una reducción en la actividad biológica del receptor en presencia del compuesto en relación con la actividad biológica del polipéptido en ausencia del compuesto.

15 Las interacciones entre el receptor y la proteína G pueden también examinarse. Por ejemplo, se puede examinar la unión de la proteína G con el receptor o su liberación del receptor. Por ejemplo, en ausencia de GTP, un agonista conducirá a la formación de un complejo estrecho de una proteína G (las tres subunidades) con el receptor. Este complejo se puede detectar en una diversidad de formas, como se observó anteriormente. Dicho ensayo se puede modificar para buscar antagonistas, p. ej., añadiendo un agonista al receptor y la proteína G en ausencia de GTP, que forma un complejo estrecho, y la evaluación para antagonistas mirando la disociación del complejo del receptor y la proteína G. En presencia de GTP, la liberación de la subunidad alfa de la proteína G de las otras dos subunidades de
20 proteína G sirve como criterio de activación.

En algunos casos, las interacciones TAS2R-Gustducina se monitorean en función de la activación del receptor TAS2R. El acoplamiento dependiente del ligando de los receptores TAS2R con Gustducina se pueden usar como un marcador para identificar modificadores de cualquier miembro de la familia TAS2R.

25 Una proteína G activada o inhibida alterará a su vez las propiedades de las enzimas diana, canales y otras proteínas efectoras. Los ejemplos clásicos son la activación de cGMP fosfodiesterasa por transducina en el sistema visual, adenilato ciclasa por la proteína G estimuladora, fosfolipasa C por Gq y otras proteínas G análogas, y modulación de diversos canales por Gi y otras proteínas G. También se pueden examinar secuencias en dirección 3' como la generación de diacil glicerol e IP3 por fosfolipasa C, y a su vez, para inmovilización de calcio por IP3.

30 La activación del receptor típicamente inicia eventos intracelulares subsiguientes, p. ej., aumentos en los segundos mensajeros tal como IP3, que libera depósitos intracelulares de iones de calcio. La activación de algunos receptores acoplados a la proteína G estimula la formación de inositol trifosfato (IP3) a través de hidrólisis de fosfatidilinositol mediada por fosfolipasa C (Berridge & Irvine, Nature 312:315-21 (1984)). IP3 a su vez estimula la liberación de depósitos de iones de calcio intracelular. Por lo tanto, un cambio en los niveles de iones de calcio citoplásmico, o un cambio en los niveles de segundos mensajeros tal como IP3 se pueden usar para evaluar la función del receptor
35 acoplado a la proteína G. Las células que expresan dichos receptores acoplados a la proteína G pueden exhibir aumento en los niveles de calcio citoplásmico como resultado de la contribución de ambos depósitos intracelulares y mediante la activación de los canales de calcio, en cuyo caso puede ser conveniente aunque no necesario llevar a cabo dichos ensayos en tampón libre de calcio, opcionalmente complementado con un agente quelante tal como EGTA, para distinguir la respuesta de fluorescencia que resulta de la liberación del calcio de los depósitos internos.
40 La generación de IP3 se puede medir usando diversos kits comercialmente disponibles. Algunos kits ilustrativos para detectar la generación de IP3 usan anticuerpos específicos para IP3 que pueden detectar IP3 en un lisado celular en un ensayo western blot o ELISA; alternativamente los anticuerpos se etiquetan fluorescentemente y se detectan usando una lectora de placas.

45 La modulación de la actividad del receptor (transducción del gusto) se puede ensayar midiendo cambios en los niveles de Ca²⁺ intracelular, en donde el cambio en respuesta a la modulación de la vía de transducción de señales de TAS2R mediante la administración de una molécula se asocia con una proteína TAS2R. Los cambios en los niveles de Ca²⁺ opcionalmente se miden usando tintes indicadores de Ca²⁺ fluorescentes e imágenes fluorométricas.

50 Se describen ensayos para receptores acoplados a proteína G incluidas células que se cargan con tintes sensibles a iones o voltaje para indicar la actividad del receptor. Los ensayos para determinar la actividad de dichos receptores pueden también usar agonistas y antagonistas conocidos para otros receptores acoplados a la proteína G como controles positivos o negativos para evaluar la actividad de los compuestos ensayados. En ensayos para identificar compuestos moduladores (p. ej., agonistas, antagonistas, moduladores), cambios en el nivel de iones en el citoplasma o el voltaje de membrana se vigilarán usando un indicador fluorescente de voltaje de membrana sensible a iones, respectivamente. Los indicadores sensibles a iones y las sondas de voltaje que se pueden emplear son
55 comercializados por una variedad de fuentes. Para receptores acoplados a la proteína G, las proteínas G promiscuas tales como Gα15 y Gα16 se pueden usar en el ensayo de elección. Dichas proteínas G promiscuas permiten acoplar una amplia gama de receptores.

Las proteínas GPCR activadas se convierten en sustratos para cinasas que fosforilan el extremo C-terminal del receptor (y posiblemente otros sitios también). Por tanto, los agonistas promoverán la transferencia de ^{32}P de GTP etiquetado con gama al receptor, que se puede ensayar con un recuento de centelleos. La fosforilación del extremo C-terminal promoverá la unión de proteínas de tipo arrestina e interferirá con la unión de proteínas G. La vía de cinasa/arrestina cumple una función clave en la desensibilización de muchas proteínas GPCR. Por ejemplo, los compuestos que modulan la duración en que un receptor del gusto permanece activo serían útiles para prolongar un sabor deseado o reducir uno desagradable.

Los cambios en el flujo de iones se pueden evaluar determinados cambios en la polarización (es decir, potencial eléctrico) de la célula o membrana que expresa una proteína TAS2R. Un medio para determinar cambios en la polarización celular consiste en medir cambios en la corriente (midiendo así cambios en la polarización) con técnicas de pinza de voltaje y fijación de membranas, p. ej., el modo "sujetado a la célula", el modo de adentro hacia afuera" y el modo "célula completa". Las corrientes de la célula completa se determinan convenientemente usando metodología convencional conocida en la técnica. Otros ensayos conocidos incluyen: ensayos de flujo de iones radiomarcados y ensayos de fluorescencia que usan tintes sensibles al voltaje. En general, los compuestos que se han de ensayar están presentes en el intervalo de 1 pM a 100 mM.

Otros ensayos pueden implicar determinar la actividad de los receptores que, cuando se activan, resulta en un cambio en el nivel de nucleótidos cíclicos intracelulares, p. ej., cAMP o cGMP, activando o inhibiendo enzimas tales como adenilato ciclasa. Existen canales iónicos dependientes de nucleótidos cíclicos, p. ej., canales celulares de fotorreceptores bastón y canales neuronales olfativos que son permeables a los cationes tras la activación mediante la unión de cAMP o cGMP (véanse, p. ej., Altenhofen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 88:9868-9872 (1991) y Dhallan et al., Nature 347:184-187 (1990)). En casos en los que la activación del receptor resulta en una disminución de los niveles de nucleótidos cíclicos, puede ser preferible exponer las células a agentes que incrementan los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares, p. ej., forskolina, antes de añadir un compuesto activador del receptor a las células en el ensayo. Las células para este tipo de ensayo se pueden preparar por co-transfección de una célula hospedante con ADN que codifica un canal iónico empaquetado en el nucleótido cíclico, GPCR fosfatasa y ADN que codifica un receptor (p. ej., ciertos receptores de glutamato, receptores de acetilcolina muscarínica, receptores de dopamina, receptores de serotonina y similares), que, cuando se activa, causa un cambio en los niveles de nucleótido cíclico en el citoplasma.

Los cambios en cAMP o cGMP intracelular se pueden medir empleando inmunoensayos. El método descrito en Offermanns & Simon, J. Biol. Chem. 270:15175-15180 (1995) se puede usar para determinar el nivel de cAMP. Además, el método descrito en Felley-Bosco et al., Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol. 11:159-164 (1994) se puede usar para determinar el nivel de cGMP. Asimismo, un kit de ensayo para medir cAMP y/o cGMP se describe en la patente de EE. UU. núm. 4.115.538.

La hidrólisis de fosfatidil inositol (PI) se puede analizar de acuerdo con la patente de EE. UU. núm. 5.436.128. En síntesis, el ensayo implica etiquetar las células con 3H-mioinositol durante 48 o más. Las células etiquetadas se tratan con un compuesto de ensayo durante una hora. Las células tratadas se lisan y extraen en cloroformo-metanol-agua después de lo cual se separan los inositol fosfatos por cromatografía de intercambio iónico y se cuantifican por recuento de centelleos. Se determinan las veces de estimulación calculando la relación de recuentos por minuto (cpm) en presencia de agonista a cpm en presencia de tampón control. Asimismo, las veces de inhibición se determinan calculando la relación de cpm en presencia de antagonista a cpm en presencia de tampón control (que puede o no contener un agonista).

Los efectos de los compuestos de ensayo tras la función de los polipéptidos se pueden medir examinando cualquiera de los parámetros anteriormente descritos. Se puede usar cualquier cambio fisiológico adecuado que afecte la actividad de GPCR para evaluar la influencia de un compuesto de ensayo en los polipéptidos descritos en este documento. Cuando las consecuencias funcionales se determinan usando células intactas, los animales o la conducta animal, uno puede también medir una diversidad de efectos tales como liberación de neurotransmisores, liberación de hormonas, cambios en la transcripción para ambos marcadores genéticos conocidos y no caracterizados (p. ej., Northern blots), cambios en el metabolismo celular tal como crecimiento celular o cambios en el pH, y cambios en los segundos mensajeros intracelulares como Ca^{2+} , IP3, cGMP o cAMP.

Las muestras o ensayos que se tratan con un compuesto de ensayo que es un agonista de TAS2R potencial se comparan con las muestras control sin el compuesto de ensayo, para examinar el grado de modulación. La activación de una proteína TAS2R se logra cuando el valor de la actividad de TAS2R relativo al control es 110%, opcionalmente 150%, 200-500% o 1000-2000%.

Las muestras o ensayos que se tratan con un agonista conocido y un compuesto de ensayo que es un antagonista de TAS2R potencial se comparan con muestras control tratadas con el agonista conocido sin el compuesto de ensayo, para examinar el grado de modulación. Las muestras control se asignan a un valor relativo de 100%. La inhibición de una proteína TAS2R se logra cuando el valor de la actividad de TAS2R relativo al control es aproximadamente 90%, opcionalmente 50%, opcionalmente 25-0%.

Los agentes que modulan la actividad o la expresión del receptor TAS2R también se pueden identificar, por ejemplo, incubando un modulador putativo con una célula que contiene un polipéptido o polinucleótido de TAS2R y determinando el efecto del modulador putativo sobre la actividad o expresión del receptor TAS2R. En una realización, para que se considere un modulador, el modulador putativo debe alterar la interacción medida por una cantidad suficiente para lograr una diferencia estadísticamente significativa entre las respuestas en presencia frente a ausencia del modulador putativo. La significación estadística se puede determinar por cualquier prueba adecuada conocida en la técnica, como la prueba de la t. Por ejemplo, para que sea de significación estadística, el valor p es por lo menos 0,05, por lo menos 0,01 o por lo menos 0,001. La selectividad de un compuesto que modula la actividad del receptor TAS2R se puede evaluar comparando sus efectos sobre el receptor TAS2R con su efecto sobre otros receptores TAS2R. Los moduladores selectivos pueden incluir, por ejemplo, anticuerpos y otras proteínas, péptidos o moléculas orgánicas que se unen específicamente a un polipéptido de TAS2R o a un ácido nucleico que codifica el receptor TAS2R. Los compuestos identificados como moduladores de la actividad del receptor TAS2R pueden además ensayarse en otros ensayos que incluyen modelos *in vivo*, con el fin de confirmar o cuantificar su actividad.

Los polinucleótidos y polipéptidos de TAS2R, y sus homólogos, son herramientas útiles para identificar células que expresan los receptores del gusto, para percepción del sabor y para examinar la transducción del gusto. Los reactivos específicos de miembros de la familia TAS2R que se hibridan específicamente a ácidos nucleicos de TAS2R, como sondas y cebadores de TAS2R, y reactivos específicos de TAS2R que se unen específicamente a una proteína TAS2R, p. ej., los anticuerpos de TAS2R, se utilizan para examinar la expresión de células del gusto y la regulación de la transducción del gusto. Por ejemplo, un anticuerpo de TAS2R se puede usar para identificar y/o aislar células del sabor felinas que expresan el TAS2R particular de una población de células felinas mixta. Por ejemplo, las sondas de polinucleótidos descritas en este documento se pueden usar en estudios de distribución de tejido y ensayos diagnósticos.

También se proveen kits para evaluar moduladores de los miembros de la familia de TAS2R. Dichos kits se pueden preparar con cualquier material y reactivo fácilmente disponible. Por ejemplo, dichos kits pueden comprender uno cualquiera de los siguientes materiales: ácidos nucleicos o proteínas TAS2R, tubos de reacción e instrucción para ensayar la actividad de TAS2R. Opcionalmente, el kit contiene un receptor de TAS2R biológicamente activo. Se puede preparar una amplia variedad de kits y componentes, dependiendo del usuario final del kit y de las necesidades particulares del usuario.

También se describen los anticuerpos a los receptores de fTAS2R y los polipéptidos quiméricos.

Para preparar anticuerpos anti-fTAS2R monoclonales o policlonales, se puede emplear cualquier técnica conocida. Las técnicas para la producción de anticuerpos monocatenarios (patente de EE. UU. núm. 4.946.778) se pueden adaptar para producir anticuerpos a los polipéptidos descritos en este documento. Además, los ratones transgénicos u otros organismos tales como otros mamíferos, se pueden usar para expresar anticuerpos humanizados. Alternativamente, se puede usar tecnología de exhibición de fagos para identificar anticuerpos y fragmentos de Fab heteroméricos que se unen específicamente a antígenos seleccionados. En una realización, secuencias de ADN aisladas que codifican un anticuerpo monoclonal o su fragmento de unión se obtienen detectando una biblioteca de ADN de células B humanas de acuerdo con el protocolo general señalado por Huse et al., Science 246:1275-1281 (1989).

Los sueros de anticuerpos monoclonales y policlonales se pueden recoger y titular contra el inmunógeno de proteína en un inmunoensayo, por ejemplo, un inmunoensayo de fase sólida con el inmunógeno inmovilizado en un soporte sólido. Típicamente, los antisueros policlonales con una titulación de 10^4 o más se seleccionan y ensayan para su reactividad cruzada contra proteínas no TAS2R, o incluso otros miembros de la familia TAS2R u otras proteínas relacionadas de otros organismos, usando un inmunoensayo de unión competitiva. Los antisueros policlonales específicos y anticuerpos monoclonales usualmente se unirán con K_d de por lo menos aproximadamente 0,1 mM, más usualmente por lo menos aproximadamente 1 μ M, específicamente por lo menos aproximadamente 0,1 μ M o mejor, y más específicamente 0,01 μ M o mejor.

Los inmunoensayos también se pueden usar para detectar, cualitativa o cuantitativamente, un fTAS2R, p. ej., para identificar células receptoras del gusto, especialmente células receptoras del sabor amargo, y variantes de miembros de la familia TAS2R.

Los anticuerpos anti-fTAS2R también se pueden utilizar para aislar células gustativas felinas de una población mixta de células obtenidas de un felino. En una realización, el aislamiento de células gustativas felinas unidas al anticuerpo anti-fTAS2R se puede obtener por citometría de flujo. También se pueden emplear otros métodos conocidos en la técnica.

Como se conoce en el campo, la conducta del gusto se puede determinar en un ensayo de tiempo corto que mide directamente las preferencias del gusto contando las respuestas de lamedura de un animal, p. ej., un ratón, usando un gustómetro de múltiples canales (p. ej., el gustómetro Davis MS160-Mouse, DiLog instruments, Tallahassee, FL). La tasa media a la que un ratón lamerá una sustancia que estimula el sentido del gusto en relación a su muestreo de un control apropiado (relación definida como la tasa de lamedura en relación al control) indica si el estímulo es apetitivo,

neutro o aversivo. A su vez, el cambio en la ingesta de estímulos sabrosos se puede evaluar en presencia de estímulos de prueba para determinar la potenciación o supresión del estímulo sabroso.

Se puede entrenar a los animales para que discriminen estímulos cualitativamente distintos usando métodos de prueba conocidos en la técnica. Estos animales pueden luego utilizarse para determinar similitud cualitativa entre dos estímulos, más allá de la palatabilidad o preferencia.

Para determinar si los receptores fTAS2R activan áreas del cerebro que se describe están implicadas en respuestas del gusto apetitivas o aversivas, se pueden conectar electrodos a estas áreas del cerebro y ensayar a los animales despiertos o anestesiados.

Alternativamente, se pueden emplear otros métodos no invasivos para vigilar la actividad neuronal, como tomografía por emisión de positrones (PET) o electroencefalografía para vigilar la actividad neuronal asociada con respuestas del gusto apetitivas o aversivas. Dichos métodos pueden también utilizarse para evaluar el impacto de diversos factores como la edad, experiencia o estado nutricional sobre la actividad neuronal producida por los estímulos identificados en los experimentos basados en células a fin de modificar la función de los receptores.

Se describen también kits que comprenden por lo menos una composición, polipéptido o ácido nucleico descritos en este documento, opcionalmente contenidos en un solo envase. Los kits pueden opcionalmente incluir, p. ej., instrucciones de uso de los componentes del kit para detectar un receptor fTAS2R o un polinucleótido que codifica un receptor fTAS2R, o compuestos que alteran la actividad de un receptor TAS2R.

El kit puede comprender por lo menos un anticuerpo anti-TAS2R descrito en este documento y reactivos para detectar un complejo entre el anticuerpo y el antígeno de TAS2R. Por ejemplo, el kit puede incluir un tampón que permite la reacción de unión entre el anticuerpo y el antígeno de TAS2R en una muestra biológica, o componentes para producir el tampón.

La actividad de los polipéptidos de TAS2R se puede evaluar usando una diversidad de ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar los efectos funcionales, químicos y físicos, p. ej., medir la unión al ligando (p. ej., unión al ligando radiactivo), segundos mensajeros (p. ej., cAMP, cGMP, IP3, DAG o Ca^{2+}), flujo iónico, niveles de fosforilación, niveles de transcripción, niveles de neurotransmisores y similares. Asimismo, dichos ensayos se pueden utilizar para ensayar inhibidores y activadores de miembros de la familia TAS2R. Dichos moduladores de la actividad de transducción del gusto son útiles para personalizar la percepción del gusto, por ejemplo para modificar la detección de sabores amargos.

La proteína TAS2R del ensayo típicamente se seleccionará de un polipéptido que tiene una secuencia de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26; una variante modificada en forma conservadora de la SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26; o una secuencia que es por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, por lo menos 97%, por lo menos 98%, por lo menos 99% idéntica a SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26. En una realización, el polipéptido tiene una secuencia de la SEQ ID NO:18 o SEQ ID NO:22.

Se describe que el polipéptido de los ensayos comprenderá un dominio de una proteína TAS2R, como un dominio extracelular, región transmembrana, dominio transmembrana, dominio citoplásmico, dominio de unión al ligando, dominio de asociación de subunidades, sitio activo y similares. O bien la proteína TAS2R o su dominio se pueden enlazar covalentemente a una proteína heteróloga para crear una proteína quimérica utilizada en los ensayos descritos en este documento. En una realización, el polipéptido tiene un dominio de SEQ ID NO:18 o SEQ ID NO:22.

Los moduladores de la actividad de un receptor TAS2R se ensayan usando polipéptidos de TAS2R como se describió anteriormente, o bien recombinantes o naturales. La proteína se puede aislar, expresar en una célula, expresar en una membrana derivada de una célula, expresada en tejido o en un animal, o bien recombinante o natural. Por ejemplo, se pueden utilizar secciones o células disociadas de un tejido que expresa TAS2R, células transformadas o membranas. También se pueden preparar ensayos usando polipéptidos de TAS2R en sistemas de membranas artificiales / sintéticas. La modulación se ensaya usando cualquiera de los ensayos *in vitro* o *in vivo* descritos en este documento. La transducción del gusto puede también examinarse *in vitro* con reacciones de estado soluble o sólido, usando un TAS2R-GPCR de longitud total o una molécula quimérica tal como un dominio extracelular o una región transmembrana, o una combinación de estos, de un receptor TAS2R covalentemente enlazado a un dominio de transducción de señales heterólogas, o un dominio extracelular heterólogo y/o región transmembrana covalentemente enlazada al dominio transmembrana y/o citoplásmico de un receptor TAS2R. Asimismo, los dominios de unión al ligando de la proteína de interés se pueden usar *in vitro* en reacciones en estado soluble o sólido para ensayar la unión al ligando. En diversas realizaciones, se formulará un receptor quimérico que comprende todo o parte de un polipéptido TAS2R además de una secuencia adicional que facilita la localización del TAS2R a la membrana, como rodopsina, p. ej., un fragmento N-terminal de una proteína de rodopsina.

Los compuestos ensayados como moduladores o ligandos de un miembro de la familia TAS2R pueden ser cualquier compuesto, incluidas moléculas pequeñas, o moléculas más complejas como moléculas biológicas, por ejemplo, una proteína, azúcar, ácido nucleico o lípido. Alternativamente, los moduladores pueden ser versiones genéticamente modificadas de un gen de TAS2R. Se puede usar esencialmente cualquier compuesto químico como modulador potencial o ligando en los ensayos y métodos descritos en este documento. En determinadas realizaciones útiles, los compuestos se pueden disolver en disoluciones acuosas u orgánicas (por ejemplo, disoluciones DMSO). Los ensayos están diseñados para detectar bibliotecas de compuestos químicos, incluidas bibliotecas grandes, automatizando las etapas del ensayo y proporcionando compuestos provenientes de cualquier fuente conveniente para los ensayos, que se realizan en paralelo (p. ej., en formatos de microtitulación en placas de microtitulación en ensayos robóticos).

El conocimiento de la estructura de dos o más agonistas para un solo receptor permite que el experto en la técnica diseñe racionalmente otras bibliotecas de compuestos para detectar la interacción con el receptor. El modelado por ordenador de dichos compuestos también se facilita. La detección de las bibliotecas de compuestos permite el desarrollo de composiciones para suprimir o eliminar componentes del sabor amargo en alimentos particulares, nutrientes y suplementos dietarios para animales, y en preparaciones farmacéuticas u homeopáticas que contienen dichas sustancias fitoquímicas. De manera alternativa, la detección posibilita la identificación de agonistas estructuralmente relacionados para potenciar la respuesta amarga en la producción de supresores del apetito, repelentes animales y similares.

Se describen en este documento composiciones saporíferas, composiciones comestibles y métodos para fabricar las composiciones comestibles y las composiciones saporíferas descritas en la presente memoria.

Una composición saporífera es una composición que se puede añadir a una composición comestible para un animal a fin de mejorar la aceptación de la composición comestible para consumo por parte del animal. Los ejemplos de las composiciones comestibles incluyen alimentos, dulces, suplementos nutricionales, productos farmacéuticos, material para el cuidado oral como productos dentales, productos masticables, productos bebibles y similares. La composición comestible puede estar en la forma de un comprimido, cápsula, película comestible, alimento húmedo, dulce o pienso.

En un aspecto, una composición saporífera comprende un compuesto que es un agonista, antagonista o modulador de un receptor TAS2R felino. En una realización; la composición saporífera comprende un potenciador de la palatabilidad; opcionalmente un compuesto adhesivo para ayudar a adherir la composición saporífera a la composición comestible; y opcionalmente un compuesto para aportar color o aroma para un ser humano, en donde la composición saporífera es una formulación sólida, líquida, en polvo, pasta, gel o untable. En una realización, la composición saporífera es una composición de recubrimiento y comprende además el compuesto adhesivo. La alteración o enmascaramiento del amargor percibido de una composición comestible se puede ensayar usando cualquiera de los ensayos conductuales de palatabilidad descritos en este documento, como una comparación convencional de dos platos.

"Composición alimentaria basal", tal como se emplea en este documento, se refiere a un alimento animal combinable con la composición saporífera. En una realización, el alimento animal se formula para felinos e incluye alimento deshidratado, alimento enlatado, alimento semi-deshidratado, dulces comestibles y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los alimentos anteriormente mencionados. Se pueden emplear varios tamaños y formas de la composición alimentaria basal siempre y cuando el alimento sea aceptablemente consumible por un receptor (como un animal, particularmente un felino) en una cantidad como para que el animal reciba una ración diaria normal que proporcione los nutrientes esenciales conocidos. Una composición alimentaria basal puede no estar recubierta, o puede estar recubierta, por ejemplo, con un recubrimiento que comprenda lípidos. Si se desea, la alimentación se puede llevar a cabo alimentando al animal una o más veces por día.

Se describe que la composición saporífera se combina con una composición comestible, por ejemplo, una composición basal (p. ej., para un felino), en una cantidad eficaz para impartir mayor palatabilidad de la composición comestible al animal. El experto en la técnica puede determinar fácilmente las cantidades eficaces de dichas composiciones saporíferas sin experimentación indebida, particularmente en vista de la guía general provista a continuación.

La composición saporífera se puede combinar con una composición alimentaria basal en un modo tal que la composición saporífera se incorpore a la composición alimentaria basal. Por incorporada se entiende que la composición saporífera está íntimamente asociada con la composición comestible y prácticamente no se disocian, por ejemplo, durante las condiciones de almacenamiento normales. En una realización, la composición saporífera se dispersa prácticamente en forma uniforme por la composición comestible. En otras realizaciones, la distribución de la composición saporífera puede intencionalmente no ser uniforme. En dichas realizaciones, la composición saporífera puede proporcionar pequeños trozos o porciones que se mezclen con el alimento basal. En diversas realizaciones, la composición saporífera se puede depositar en la composición comestible en una cantidad eficaz para proporcionar aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 3 % en peso, específicamente aproximadamente 0,8 % en peso a aproximadamente 2,5 % en peso, y más específicamente aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 2 % en peso del peso seco de la composición comestible.

La composición saporífera se deposita en la superficie de la composición comestible, por ejemplo en la forma de un recubrimiento. Recubrir la composición comestible incluye la deposición tópica de la composición saporífera en la

superficie de la composición comestible, como pulverizando, espolvoreando y similar. El recubrimiento que comprende la composición saporífera puede comprender una o más grasas para ayudar a adherir la composición saporífera a la superficie. Puede asimismo o alternativamente comprender otros componentes útiles para facilitar la adhesión de la composición saporífera a la superficie de la composición comestible. Es posible, aunque no necesario, que la composición saporífera se recubra en la composición comestible de manera uniforme, o que se obtenga la distribución uniforme de la composición saporífera, por ejemplo, volteando repetidamente el alimento recubierto. Se pueden aplicar uno o más recubrimientos. La composición saporífera se puede depositar en la superficie de la composición comestible en una cantidad eficaz para proporcionar aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 3 % en peso, específicamente aproximadamente 0,8 % en peso a aproximadamente 2,5 % en peso, y más específicamente aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 2 % en peso del peso seco de la composición de alimento animal basal.

La composición saporífera puede estar tanto dispersada como recubierta en la composición comestible, tal como una composición para alimento animal deshidratada. En una realización, el producto para alimento animal terminado se envasa para la venta y en última instancia se administra al animal. En otras realizaciones, la composición saporífera se puede envasar para combinación con un alimento antes de servir. En algunas realizaciones, el animal es un felino.

La composición saporífera puede además comprender un potenciador de la palatabilidad adicional tal como un saborizante. Los saborizantes adecuados incluyen, por ejemplo, un saborizante vegetal, un saborizante de carne (p. ej., saborizante de hígado), un saborizante de queso, levadura, pirofosfato sódico, una grasa, un fosfato ácido, una sal de fosfato y/u otros ingredientes saborizantes o de alimentos utilizados por la industria de saborizantes para mejorar la palatabilidad. Los saborizantes de carne adecuados incluyen, por ejemplo, saborizantes derivados de la carne (p. ej., saborizantes de carne vacuna, cerdo, tocino, cordero, jamón, pescado, pollo, pavo y/u otras aves).

La palatabilidad o aceptación de un alimento hace referencia al deseo total de un animal, como un felino, de comer un alimento determinado. El desarrollo de saborizantes y potenciadores de la palatabilidad preferidos para animales como mascotas es subjetivo. Los saborizantes que funcionan para seres humanos no siempre lo hacen con felinos. De manera similar, un saborizante que es eficaz con una especie animal puede no funcionar tan bien con una especie animal distinta. El experto en la técnica apreciará las pruebas de palatabilidad utilizadas habitualmente para determinar preferencias para animales con respecto a alimentos y saborizantes. Para los fines de la presente invención, dichas pruebas de palatabilidad serán eficaces y fáciles de implementar para ensayar preferencias de saporíferos para cualquier animal, incluidos felinos. Los métodos tradicionales para desarrollar composiciones saporíferas para incrementar la palatabilidad emplean una diversidad de saborizantes candidatos seleccionados en forma empírica, en base al conocimiento de cómo estos ingredientes son percibidos por los seres humanos, y se utiliza un planteamiento de "ensayo y error" para ensayar empíricamente cada candidato en relación a un producto diana conocido o para identificar más los mejoradores de la palatabilidad preferidos. Los polipéptidos del receptor TAS2R felino descritos permiten el diseño intencional de potenciadores de la palatabilidad basados en receptores del gusto para las especies diana, y mejoran y acortan sustancialmente el proceso de desarrollo de mejoradores de la palatabilidad.

La composición saporífera puede ser un mejorador de la palatabilidad para un alimento felino, y la composición saporífera exhibe mejor palatabilidad para el felino en comparación con el alimento felino sin la composición saporífera, según lo medido por el mejor consumo del alimento felino que comprende el mejorador de palatabilidad en comparación con el alimento animal en ausencia del mejorador de palatabilidad.

La composición saporífera se puede usar como un saborizante líquido o bien en forma concentrada o no concentrada. Si la composición saporífera va a ser una composición saporífera seca, la composición saporífera se puede secar en una secadora adecuada tal como, por ejemplo, una secadora por pulverización o una estufa. La composición saporífera puede comprender una variedad de otros componentes útiles, por ejemplo, maltodextrano, goma o una combinación que puede ser útil para aportar a la composición una o más funcionalidades preferidas tales como la capacidad de unirse a un alimento o de retener una textura, viscosidad, fluidez, color o aroma deseado, o similares. El científico en alimentos experimentado entenderá fácilmente dichos componentes y sus usos.

Las pruebas de palatabilidad se pueden realizar mediante una comparación convencional de dos platos. En este ensayo, se le presentan dos platos de alimento a cada animal, en donde cada uno contiene una cantidad medida de una ración control o una ración de prueba. Las raciones control y de prueba contienen las mismas composiciones basales. Se deja que el animal seleccione el alimento que prefiere. Se mide la cantidad de alimento ingerida de cada plato. Una comparación directa de la cantidad ingerida de las dos raciones proporciona una indicación fiable de la palatabilidad relativa.

Por ejemplo, se le pueden ofrecer dos platos a un felino con cantidades iguales de alimento, uno que contenga la composición saporífera a ensayar y el otro sin la composición saporífera. La cantidad de alimento en los dos platos se pesa antes de dárselos al felino. Durante los ensayos, se deben tomar medidas para asegurar que el felino no finalice un plato y siga con el siguiente porque todavía está hambriento. Esto se puede lograr, por ejemplo, limitando el tiempo del felino con los dos platos o proporcionando alimento suficiente para satisfacer por completo al felino.

Al final del ensayo, se pesan los dos platos nuevamente para determinar la cantidad de alimento ingerido de cada plato. Si se ingiere más alimento del plato con la composición saporífera de ensayo (plato A), la relación de la ingesta

se registra como valor positivo para indicar que la composición saporífera tuvo un efecto positivo en la preferencia del animal. Si se ingiere más alimento del plato con el alimento control (plato B), la relación se registra como valor negativo para indicar que la composición saporífera no se desempeñó tan bien como el alimento control.

Por ejemplo, las composiciones saporíferas se aplican a una composición alimentaria basal seca, y se alimentan múltiples felinos, p. ej., diez, durante un periodo de tiempo (p. ej., dos días). La posición del plato se cambia diariamente para eliminar sesgo si los animales exhiben una preferencia por la disposición derecha o izquierda de los platos. La preferencia de cada animal por cada plato se puede calcular como una relación de ingesta (IR) para ese animal particular, por ejemplo la IR para el animal 1 = (gramos consumidos del plato A)/(gramos totales consumidos del plato A + plato B). La preferencia promedio se calcula como el valor promedio de cada día por la duración del periodo de ensayo. Por lo tanto, un valor IR cercano a 0,5 indica una preferencia equivalente. Los valores IR superiores a 0,5 y típicamente encima de 0,55 indican preferencia. El grado de estimación de la preferencia basado en puntuaciones de IR se puede determinar con el número de animales utilizados y el análisis estadístico de los datos.

Se describe un método para preparar la composición saporífera para recubrimiento o para incorporar una composición comestible que se ha de administrar a un animal.

El método comprende mezclar un agonista, un antagonista o un modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino; opcionalmente un potenciador de la palatabilidad; opcionalmente un compuesto para ayudar a adherir la composición saporífera a la composición comestible; y opcionalmente un compuesto para proporcionar color o aroma con un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en productos de carne, derivados de carne, productos de pescado, derivados de pescado, lácteos, derivados de lácteos, fuentes de proteínas microbianas, proteínas vegetales, carbohidratos y aminoácidos para obtener una composición saporífera, en donde la composición saporífera es una formulación líquida, sólida, en polvo, pasta, gel, unttable, en gránulos o pulverizable. En una realización, un agonista o un antagonista del polipéptido del receptor TAS2R felino se mezcla en la composición. En una realización, el agonista es denatonio, aloína o PTC, y el antagonista es probenecid.

Para formular una composición saporífera líquida, por ejemplo, se combinan ingredientes líquidos comerciales en una mezcladora con un agonista, un antagonista o un modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino. Se trituran o emulsionan los ingredientes húmedos hasta una suspensión y se combinan con los ingredientes líquidos. Se puede añadir una proteasa comercialmente disponible a la suspensión para hidrolizar las proteínas, y luego se inactiva con calor, ácido u otro método. Se pueden añadir también conservantes tales como ácido sórbico. Se añade agua para ajustar la viscosidad y el contenido de sólido de la suspensión para facilitar la aplicación de pulverización.

Se puede preparar una formulación seca de la composición saporífera combinando ingredientes secos disponibles comercialmente, incluidos aminoácidos, sales inorgánicas y materiales orgánicos con un agonista, un antagonista o un modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino en las proporciones deseadas en una mezcladora de lotes y mezclando hasta homogeneidad antes de secar.

De acuerdo con otra formulación seca, se combinan ingredientes húmedos y secos mezclando los ingredientes húmedos con todos o algunos de los ingredientes secos en una mezcladora hasta que se forma una mezcla homogénea. La mezcla se seca por evaporación o liofilización, por ejemplo, para formar un producto seco o en polvo que luego se mezcla con cualquier ingrediente seco remanente en un tambor hasta formar una mezcla homogénea.

Se describen métodos para preparar una composición comestible para un animal.

En una realización, el método comprende poner en contacto una composición comestible o su componente con un polipéptido del receptor TAS2R descrito en este documento por un periodo de tiempo suficiente para reducir la cantidad de un compuesto amargo de la composición comestible o su componente. Un experto en la técnica puede determinar el tiempo para reducir la cantidad del compuesto amargo. El contacto puede ocurrir en un proceso continuo, semi-continuo o por lotes. En una realización, la composición comestible es para un felino.

El método comprende añadir un compuesto a una composición comestible para reducir la palatabilidad de la composición comestible a un animal, en donde el compuesto es un agonista o un modulador positivo de un receptor del sabor amargo felino. En una realización, la palatabilidad se reduce hasta un grado en que el felino consume 10 a 30% menos de la composición comestible con el compuesto añadido que la composición comestible sin el compuesto añadido. En una realización, la reducción de la palatabilidad se mide como la reducción en las calorías de la composición comestible consumida, el peso de la composición comestible consumida o el volumen de la composición comestible consumida.

Se describe un método para formular una composición comestible con mejor palatabilidad para un animal.

El método comprende determinar la presencia de un compuesto que es un agonista, antagonista o modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino en una composición comestible; y potenciar la palatabilidad de la composición comestible si el compuesto es un agonista o un modulador positivo, aumentar la cantidad de un agonista del receptor en la composición comestible o reducir la cantidad del compuesto en la composición comestible, o si el compuesto es un antagonista o un modulador negativo, aumentar la cantidad del compuesto en la composición comestible. La cantidad del compuesto se puede aumentar aplicando una composición saporífera que comprende el compuesto a la

composición comestible de modo tal que la composición comestible se incorpore o recubra al menos parcialmente la composición comestible.

Se describen también métodos para administrar un compuesto amargo a un animal (p. ej., un felino) que lo necesita. El experto en la materia apreciará que en algunos casos un ser humano o animal puede necesitar un compuesto amargo (p. ej., una composición farmacéutica, un nutriente o similar) y que puede ser problemático administrar el compuesto al animal.

El método puede comprender administrar una composición comestible felina a un felino, en donde la composición comestible comprende un compuesto amargo felino y un compuesto que altera el amargor percibido de la composición comestible, enmascara el compuesto amargo en la composición comestible, o actúa como agonista, antagonista o modulador de un receptor TAS2R felino en el felino para alterar la percepción del sabor amargo por parte del felino. En una realización, el compuesto amargo comprende un producto terapéutico, un suplemento nutricional o un producto para el cuidado oral. Un suplemento nutricional se refiere a un suplemento destinado a proporcionar nutrientes que de otra forma no serían consumidos en cantidades suficientes e incluye vitaminas, minerales, fibra, probióticos, ácidos grasos y aminoácidos. Un producto terapéutico o farmacéutico se refiere a un compuesto, elemento o mezcla que cuando se administra a un sujeto, solo o combinado con otro compuesto, elemento o mezcla, confiere, directa o indirectamente, un efecto fisiológico en el sujeto. Un producto para el cuidado oral se refiere a un producto utilizado para promover dientes y encías sanos, refrescar el aliento o prevenir o tratar enfermedades bucales.

Se describen además métodos para fabricar composiciones comestibles felinas.

En una realización, el método comprende poner en contacto una composición de alimento felino o un componente de esta con un polipéptido del receptor TAS2R de la presente invención por un periodo de tiempo suficiente para eliminar el compuesto amargo del producto o componente alimentario. En una realización, el receptor TAS2R se une a un soporte sólido que se pueda separar de la composición alimentaria. En una realización, el contacto es una operación continua. En una realización, la composición alimentaria se pone en contacto con una pluralidad de polipéptidos del receptor TAS2R.

El método puede comprender determinar la presencia de uno o más compuestos amargos en una composición comestible; determinar un perfil de amargor de la composición comestible en base a uno o más compuestos amargos que se determina que están presentes; y añadir un compuesto o eliminar un compuesto de la composición comestible para potenciar la palatabilidad de la composición comestible, en donde el compuesto altera el perfil de amargor de la composición comestible, enmascara uno o más de los compuestos amargos presentes en la composición comestible o actúa como agonista, antagonista o modulador de un receptor del sabor amargo felino. En una realización, añadir el compuesto a la composición comestible comprende aplicar una disolución de recubrimiento a la composición comestible que comprende el compuesto, tal como un recubrimiento que rodea por lo menos parcialmente la composición comestible felina. En una realización, la composición comestible es un alimento basal, una composición saporífera, un dulce, un producto terapéutico o un suplemento nutricional. La presencia de un compuesto amargo en una composición comestible se puede determinar por un método descrito en este documento, o por cualquier otro método conocido en la técnica. Un perfil de amargor de una composición comestible se refiere a una enumeración de compuestos amargos que se determina que están presentes en la composición comestible, y opcionalmente también incluye la cantidad de un compuesto amargo determinado en la composición comestible. En una realización, la composición comestible es para un felino.

Se describen también composiciones repelentes. En una realización, la composición repelente puede comprender un agonista del receptor TAS2R felino o un modulador positivo en una cantidad suficiente para producir rechazo, por ejemplo por lo menos 0,05% a aproximadamente 30% en peso, y opcionalmente sustancias aromáticas o perfumes como aceite de romero, aceite de menta, aceite de canela, limoneno o eugenol, y uno o más ingredientes inertes tales como diluyentes líquidos, vehículos, espesantes, agentes activos de superficie, conservantes, compuestos aromáticos, desodorizantes, antibacterianos, antifúngicos, antimicrobianos, biocidas, y uno o más de varios tipos de adyuvantes incluidos, entre otros, humectantes, dispersantes, adherentes, retardantes de espuma, tampones y acidificantes. Los diluyentes líquidos adecuados incluyen agua, destilados de petróleo u otros vehículos líquidos con o sin agentes activos de superficie. Los ejemplos de vehículos incluyen bentonita, tierra de Fuller, arcillas adicionales, talco, tiza, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra diatomácea, vermiculita, ácido silícico altamente dispersado, alúmina y silicatos, calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, metales inorgánicos y orgánicos, aserrín, cáscara de coco, mazorca de maíz y tabaco. En una realización, la composición repelente comprende además un gas propulsor para dispensar un aerosol, como Figen 11/12 o propano/butano, p. ej., en una relación de 15:85. En una realización, el agonista de TAS2R es denatonio, aloína o PTC.

Otras realizaciones de la presente invención se describen en los siguientes Ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Determinación del receptor del gen y de las secuencias de polipéptidos del sabor amargo felino (TAS2R)

En este ejemplo, se identificaron genes de TAS2R felino, consultando la base de datos de cóntigos de secuenciación *shotgun* del genoma completo *Felis catus* de NCBI con secuencias de genes del receptor amargo humano. Las secuencias de genes humanos utilizadas se identifican con las ID de genes de NCBI en la Tabla 2.

Tabla 2. ID de genes de NCBI para todos los genes funcionales y pseudogenes de hTAS2R utilizados para identificar genes amargos felinos

5

Genes funcionales

Gen receptor del sabor amargo	ID del gen
TAS2R1 (TAS2R1; TRB7)	50834
TAS2R3 (TAS2R3)	50831
TAS2R4 (TAS2R4)	50832
TAS2R5 (TAS2R5)	54429
TAS2R7 (TAS2R7; TRB4)	50837
TAS2R8 (TAS2R8; TRB5)	50836
TAS2R9 (TAS2R9; TRB6)	50835
TAS2R10 (TRB2; TAS2R10)	50839
TAS2R13 (TRB3; TAS2R13)	50838
TAS2R14 (TRB1; TAS2R14)	50840
TAS2R16 (TAS2R16)	50833
TAS2R19 (TAS2R19; TAS2R23; TAS2R48; MSTP058; TAS2R23; TAS2R48)	259294
TAS2R20 (TAS2R20; TAS2R49; TAS2R56; TAS2R49)	259295
TAS2R30 (TAS2R30; TAS2R47; TAS2R47)	259293
TAS2R31 (TAS2R31; TAS2R44; TAS2R53; TAS2R44)	259290
TAS2R38 (PTC; TAS2R38; TAS2R61)	5726
TAS2R39 (TAS2R39; TAS2R57)	259285
TAS2R40 (GPR60; TAS2R40; TAS2R58)	259286
TAS2R41 (TAS2R41; TAS2R59)	259287
TAS2R42 (TAS2R24; TAS2R55; hTAS2R55; TAS2R55)	353164
TAS2R43 (TAS2R43; TAS2R52)	259289
TAS2R45 (GPR59; TAS2R45; ZG24P)	259291
TAS2R46 (TAS2R46; TAS2R54)	259292
TAS2R50 (TAS2R50; TAS2R51; TAS2R51)	259296
TAS2R60 (TAS2R56; TAS2R60)	338398

Pseudogenes	
Gen receptor del sabor amargo humano	ID del gen
TAS2R2P (PS9; TAS2R2; TAS2R02; TAS2R2)	338396
TAS2R12P (PS10; TAS2R12; TAS2R12; TAS2R26)	266656
TAS2R15P (PS8; TAS2R15)	266657
TAS2R18 (PS4; TAS2R18; TAS2R65; TAS2R65; TAS2R65P)	338414
TAS2R62P (PS1; TAS2R62; TAS2R62)	338399
TAS2R63P (PS6; TAS2R63)	338413
TAS2R64P (PS2; TAS2R64; TAS2R64P)	338412
TAS2R67P (PS5)	448991
TAS2R68P (PS7; TAS2R68P)	100653053

Se descargaron c3ntigos individuales entre los hits para identificaci3n manual de los codones de inicio (ATG) y finalizaci3n (TAA, TGA, o TAG) y para determinar si el gen es probablemente de longitud total. Una vez que se obtuvieron las secuencias de ambos ensamblajes felinos, se compararon.

- 5 Se identificaron los genes funcionales pronosticados en base a un conjunto de reglas seleccionadas para incluir una prote3na que tiene aproximadamente 300 amino3cidos de longitud, el sitio de inicio y el sitio de finalizaci3n se encuentran en ubicaciones similares que la prote3na humana cuando se alinean las secuencias Blast, luego la secuencia se compar3 con la secuencia del gen amargo canino ort3logo para verificar que la similitud fuese razonable. La Tabla 3 identifica las secuencias de genes amargos caninos utilizados.

Tabla 3. ID de genes NCBI para todos los genes y pseudogenes funcionales TAS2Rs utilizados

Genes funcionales		
	Gen del receptor amargo canino	ID del gen
1	TAS2R1 (CAFA-TAS2R1)	100271742
2	CaFa-TAS2R2	100271741
3	TAS2R3 (CAFA-TAS2R3)	100271736
4	TAS2R4	100688996
5	TAS2R5 (CAFA-TAS2R5)	100271743
6	TAS2R7 (CAFA-TAS2R7)	100271739
7	TAS2R10 (CAFA-TAS2R10)	100271734
8	CaFa-TAS2R12	100271738
9	TAS2R38 (CAFA-TAS2R38)	100271737
10	TAS2R39 (CAFA-TAS2R39)	100271735
11	TAS2R40	608842
12	TAS2R41	482734
13	TAS2R42 (CAFA-TAS2R55)	100271731

10

14	CaFa-TAS2R43	100271744
15	TAS2R62-like	608741
16	CaFa-TAS2R67	100271740

Pseudogenes		
	Gen del receptor amargo canino	ID del gen
1	TAS2R8P	100682910
2	TAS2R9P	100686911
3	CaFa-TAS2R44P	GenBank: AB249699.1
4	Tipo TAS2R46	100682759
5	Tipo TAS2R60	100856773
6	Tipo TAS2R104	100682833

La siguiente Tabla 4 resume los genes felinos de longitud total identificados. El % de similitud de la prote3na entre el gen felino y el hom3logo humano m3s pr3ximo se presenta en la tabla.

Tabla 4. Genes del receptor amargo felino de longitud total identificados

Gen felino pronosticado	Hom3logo humano pronosticado	El mejor % de similitud a la secuencia humana
TAS2R1	s3	60,5%
TAS2R2	NO	74,8%
TAS2R3	s3	74,4%
TAS2R4	s3	71,9%
TAS2R7	s3	74,4%
TAS2R9	s3	68,3%
TAS2R10	s3	67,8%
TAS2R12	NO	51,0%
TAS2R38	s3	67,6%
TAS2R42	NO	56,1%
TAS2R43	s3	59,0%
TAS2R44	s3	59,9%
TAS2R67	NO	47,6%

- 5 La clonación de cada uno de los genes amargos felinos para confirmar la secuencia de ADN se efectuó después de ampliar el gen deseado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando el ADN genómico de un solo gato. Se diseñaron cebadores potenciales para ampliar cada gen felino usando un software comercial. Se seleccionaron conjuntos de cebadores entre aquellos diseñados basados en la temperatura de anelación pronosticada, fidelidad, potencial de dimerización y cebado defectuoso, y localización de la secuencia deseada con el fin de ampliar la secuencia de genes felinos y determinar la secuencia de ADN del ADN genómico felino aislado. Se usaron pares de cebadores para ampliar cada gen y se exponen en la Tabla 5.

Tabla 5. Cebadores para ampliación genómica

Nombre del gen	F/R	SEQ ID NO	Secuencia	Longitud
fTAS2R1	F	32	TCATGGTGGAGGTGAAGGATTG	22
fTAS2R1	R	33	AGGTATGGCAGGCATCGTCAGC	22
fTAS2R2	F	34	CAGGAATTGGCAGAAGGTCAGAT	23
fTAS2R2	R	35	GGAGAAGGAAATTGCCAGAAAGAG	24
fTAS2R3	F	36	AAATTGGGCAGAGACAAGAGACAGG	25
fTAS2R3	R	37	CGGCACCGGAACCACAAGAG	20
fTAS2R4	F	38	GGGGACAATTGGAAAAGGAAACG	23
fTAS2R4	R	39	CTCAAAGGCCACGAAGTCAGAT	23
fTAS2R7	F	40	AGGATCATGAAAGGGAACGGGTCT	24
fTAS2R7	R	41	GACAAAGAGAAAGAGGCAAAATCG	24
fTAS2R9	F	42	CCGACAAAGAGGGCAGAAAAAGAC	24
fTAS2R9	R	43	GACCTCCTCCGGCTCAGAAGAAGT	24
fTAS2R10	F	44	GATATACGTTGGGCGCTCCTACT	23
fTAS2R10	R	45	AGTGAAACCCTTACAGTGAATAG	23
fTAS2R12	F	46	CAAGCAGTGTGACAGCAGCAGGTA	24
fTAS2R12	R	47	GGAGAGGAAGGAAAGAAACGCACA	24
fTAS2R38	F	48	GAAGTCCTGGCTTGTAAATGTA	21
fTAS2R38	R	49	CAAAACAACTTGGGGAACCTT	21
fTAS2R42	F	50	ACACTGGAATCGCAAAGAAACACG	24
fTAS2R42	R	51	GATCCTCAAAGACTCCTCAATAAG	24
fTAS2R43	F	52	GCACAACCAGCGACATCAGACATT	24
fTAS2R43	R	53	CCCAGGCGCCCCAAAAGA	18
fTAS2R44	F	54	GCACAACCAGCGACATCAGACATT	24
fTAS2R44	R	55	CCGGTGAGGGTAGATTATTTCCA	23
fTAS2R67	F	56	ACCCAGGCGCCCCAGTATCT	20
fTAS2R67	R	57	GCTTCCGGCATTITTTATTCC	20

- 10 El proceso de ampliación y clonación de un gen representativo, TAS2R38, se describe sintéticamente. La secuencia de fTAS2R38 se amplió mediante PCR usando Easy A High Fidelity PCR Cloning Enzyme (Agilent, Santa Clara CA), cebadores habituales y ADN genómico como molde.

- 15 El producto PCR resultante se ligó al vector pGEM-T Easy Vector (Promega, Madison WI). Se transformaron células bacterianas DH5- α (Life Technologies; Carlsbad, CA) con el vector. Se purificó plásmido de cultivos de las células DH5-alfa transformadas usando el kit Plasmid Miniprep Kit (Omega BioTec, Norcross, GA). La secuenciación del gen usando el ADN de plásmido purificado se efectuó en la Instalación de Secuenciación Core ADN Sequencing Facility en la Universidad de Illinois, Champaign-Urbana. Los datos de la secuenciación se analizaron con SeqMan Pro (DNASStar, Madison WI) para determinar la calidad de los datos y para editarlos.

La secuencia génica determinada a partir de la secuenciación de ADN genómico felino aislado se comparó contra las secuencias obtenidas de los cóntigos shotgun del genoma completo y se analizó para identificar diferencias de nucleótidos específicos y estructura de la proteína. Las secuencias descritas en el listado de secuencias para cada uno los ADNc y polipéptidos de genes del receptor del sabor amargo felino se identifican con las SEQ ID NO que se indican en la Tabla 6.

5

Tabla 6. SEQ ID NO de ADNc y polipéptido del gen receptor del sabor amargo felino

SEQ ID NO.	Secuencia de TAS2R felino
1	R1 ADNc
2	R1 polipéptido
3	R2 ADNc
4	R2 polipéptido
5	R3 ADNc
6	R3 polipéptido
7	R4 ADNc
8	R4 polipéptido
9	R7 ADNc
10	R7 polipéptido
11	R9 ADNc
12	R9 polipéptido
13	R10 ADNc
14	R10 polipéptido
15	R12 ADNc
16	R12 polipéptido
17	R38 ADNc
18	R38 polipéptido
19	R42 ADNc
20	R42 polipéptido
21	R43 ADNc
22	R43 polipéptido
23	R44 ADNc
24	R44 polipéptido
25	R67 ADNc
26	R67 polipéptido

En general, el gen felino se nombra después de su contrapartida humana homóloga, como se muestra en la Tabla 7. No obstante, para un gen felino similar a muchos genes humanos, tal como fTAS2R43, el gen felino se nombra como su contrapartida canina homóloga.

10

Tabla 7. Genes correspondientes en felinos, caninos y seres humanos

Gen felino pronosticado	Gen canino pronosticado	Gen humano
TAS2R1	TAS2R1	TAS1R1
TAS2R2	CAFA-T2R2	TAS2R2P
TAS2R3	TAS2R3	TAS2R3
TAS2R4	TAS2R4	TAS2R4
TAS2R5P	TAS2R5	TAS2R5
TAS2R7	TAS2R7	TAS2R7
TAS2R8P	TAS2R8P	TAS2R8
TAS2R9	TAS2R9P	TAS2R9
TAS2R10	TAS2R10	TAS2R10
TAS2R12	TAS2R12	TAS2R12P
TAS2R16P	N/A	TAS2R16
TAS2R38	TAS2R38	TAS2R38
TAS2R39P	TAS2R39	TAS2R39
TAS2R40P	TAS2R40	TAS2R40
TAS2R41P	TAS2R41	TAS2R41
TAS2R42	TAS2R42	hTAS2R42, 18P, 67P
TAS2R43	TAS2R43	hTAS2R13, 14, 19, 20, 30, 31, 43, 45, 46, 50, 13P, 63P, 64P, 68P
TAS2R44	CAFA-T2R44P	hTAS2R13, 14, 19, 20, 30, 31, 43, 45, 46, 50, 13P, 63P, 64P, 66P
TAS2R67	CAFA-T2R67	hTAS2R42, 18P, 67P
TAS2R60P	Tipo Tas2R60P	TAS2R60
TAS2R62P	Tipo TAS2R62	TAS2R62P

Una alineación de secuencias de la 3ª a la 7ª regiones transmembrana (TM) de varios receptores amargos humanos y felinos se muestra en la Fig. 1. La alineación de las secuencias ilustra el grado sustancia de homología de esta región en los receptores del sabor amargo de las dos especies.

- 5 Una alineación de secuencias del polipéptido de TAS2R38 humano (SEQ ID NO:31) y del polipéptido de TAS2R38 felino (SEQ ID NO:18) determinada a partir de secuenciación de ADN genómico de cinco gatos individuales se muestra en la Fig. 2. Los aminoácidos en hTAS2R38 que difieren de aquellos en fTAS2R38 se recuadran en la Fig. 2. Las posiciones de los polimorfismos humanos conocidos por afectar la percepción del gusto de 6-n-propiltiouracil (PROP), A49P, V262A, I293V (en donde AVI no es un degustador y PAV es un degustador) están sombreadas en gris en la Fig. 2. Los residuos conocidos por ser importantes para la unión de feniltiocarbamida (PTC) al receptor TAS2R38 humano se ilustran en la Fig. 2 con un recuadro negro (residuos 99-100, 103, 255 y 259) Estos aminoácidos o bien se unen directamente a PTC, contribuyen al saco de unión o están implicados en la activación de los receptores asociándolos con otros aminoácidos.

- 15 Se usó TOPCONS para identificar las siete regiones transmembrana y los bucles extracelulares y citoplásmicos de cada polipéptido de fTAS2R. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 1.

Ejemplo 2. Sistemas de expresión para TAS2R felino

A. Generación de vectores de expresión para TAS2R felino

Este ejemplo describe la generación de un vector de expresión para un receptor amargo felino representativo, TAS2R38. Se lleva a cabo un proceso análogo para cada uno de los receptores TAS2R.

El gen de longitud total de TAS2R38 felino se amplió por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores específicos de genes que abarcan toda la región codificante.

- 5 Se subclonó ADNc TAS2R38 en un cassette de expresión basado en el plásmido/vector de expresión pcDNA3.1D-V5His (Life Technologies, Carlsbad, Calif., EE. UU.), que contiene dentro de sus múltiples sitios de clonación la secuencia de nucleótidos que codifica el epítipo FLAG a fin de permitir la detección superficial del receptor, luego los primeros 45 aminoácidos del receptor de somatostatina de rata, subtipo 3 (marca RSS) para facilitar la focalización de la superficie celular del transgén, y la secuencia de nucleótidos que codifica el epítipo de la glucoproteína D (epítipo VHS) del virus del herpes simple (VHS) para facilitar la detección inmunocitoquímica (marca VHS) en el término carboxi.

15 Las secuencias de ácido nucleico que codifican la marca FLAG, marca RSS, TAS2R38, y la marca HSV se condensaron, en ese orden, en marco para crear un constructo que permitiera la traducción a la proteína del receptor. El ADNc del receptor resultante en el vector de expresión codifica las secuencias de aminoácidos unidas de TAS2R38 precedidas por la marca RSS y seguidas por la marca VHS.

El vector de expresión que incluye el constructo se denomina pcDNA3.11D-FLAGV5His-TAS2R38 y permite la expresión de la proteína TAS2R38 (SEQ ID NO:18).

La generación de un vector de expresión para cada uno de los otros fTAS2R descritos en este documento se efectuó por etapas análogas.

20 B. Generación de líneas celulares que expresan transitoriamente fTAS2R

Se generaron líneas celulares que expresan transitoriamente un TAS2R deseado, transfectando un vector de expresión apropiado, p. ej., pcDNA3.1D-FLAGV5His-TAS2R38, construido como se describió anteriormente en el Ej. 2A en células de una línea celular eucariota (Life Technologies, Cat# R700-07).

- 25 El día 0, se dispusieron 60-000 células por pocillo en placas negras de 96 pocillos con fondo claro recubiertas con polilisina (Costar). Al día siguiente, las células se transfectaron con 150 ng del vector de expresión TAS2R38, p. ej., pcDNA3.1D-FLAGV5His (Invitrogen) junto con 45ng de la quimera Ga16 que contenía los últimos 44 aminoácidos de gustducina de rata (Ga16gust44) con 0,5 ul Lipofectamina 2000 (Invitrogen) por pocillo. Las células luego se incubaron 22-44 horas a 37°C 5% CO₂.

30 La expresión de fTAS2R38 se evaluó ensayando la presencia de una respuesta funcional a un ligando hTAS2R38 conocido (p. ej., PTC), determinada mediante imágenes automáticas del calcio usando un ensayo de calcio Fluo-4AM (Life Technologies Corporation). Fluo-4AM es un indicador fluorescente de la dinámica de calcio intracelular (cambio en concentración) y en respuesta a la activación del receptor que ocurre después de la exposición del agonista.

La generación de líneas celulares que expresan transitoriamente los otros fTAS2R descritos en este documento fue análoga.

- 35 La expresión de los fTAS2R en las diversas líneas celulares generadas se evaluó por citometría de flujo. La marca FLAG extracelular se detectó con un anticuerpo específico de FLAG conjugado a fluoresceína isotiocianato (FITC). El porcentaje de células que expresan un fTAS2R determinado se determinó por el porcentaje de células positivas para la señal de FITC. El nivel de expresión de fTAS2R se determinó con la media geométrica de la intensidad de fluorescencia medida. Los resultados para cada uno de los fTAS2R expresados se muestran en la Tabla 8.

40 Tabla 8. Resultados de citometría de flujo para líneas celulares que expresan transitoriamente los fTAS2R

fTAS2R	% de células que expresan fTAS2R	Nivel de expresión de fTAS2R relativo (Media geométrica de intensidad de fluorescencia)
Células no	0	8.929
TAS2R1	38	231.625
TAS2R2	37	295.625
TAS2R3	24	201.000
TAS2R4	36	331.125
TAS2R7	27	144.375
TAS2R9	24	113.250

fTAS2R	% de células que expresan fTAS2R	Nivel de expresión de fTAS2R relativo (Media geométrica de intensidad de fluorescencia)
TAS2R10	30	298.500
TAS2R12	32	258.625
TAS2R38	31	268.750
TAS2R42	25	133.375
TAS2R43	24	246.375
TAS2R44	9	125.750
TAS2R67	12	118.000

C. Detección de líneas celulares transfectadas transitoriamente

Las pruebas para una respuesta funcional de fTAS2R38 a los ligandos de hTAS2R38 conocidos, PTC y PROP, y de fTAS2R43 a los ligandos de hTAS2R43 conocidos, aloína, denatonio y sacarina) se determinaron mediante imágenes automáticas del calcio usando el ensayo de calcio Fluo-4AM (Life Technologies Corporation).

Se activó fTAS2R38 81% frente a la situación inicial con 100 μ M PTC, pero no se estimuló con 30 μ M PROP. Se activó fTAS2R43 45% frente a la situación inicial con 300 μ M aloína, y 17% frente a la situación inicial con 1 mM denatonio, pero no se estimuló con sacarina 6,7 mM. Asimismo, las respuestas a PTC, denatonio y aloína se inhibieron con 1mM probenecid.

Las pruebas para una respuesta funcional de cada uno de los otros fTAS2R descritos en este documento se pueden efectuar por métodos análogos, usando ligandos conocidos a un homólogo correspondiente de cada fTAS2R.

D. Generación de líneas celulares que expresan establemente fTAS2R

También se obtienen líneas celulares que expresan establemente fTAS2R.

Para estos experimentos, el ADNc de fTAS2R38 se subclona en un cassette de expresión basado en el plásmido/vector de expresión pcDNA3.1Zeo (Life Technologies, Carlsbad, Calif., EE. UU.), que contiene dentro de sus múltiples sitios de clonación la secuencia de nucleótidos que codifica los primeros 45 aminoácidos del receptor de somatostatina de rata, subtipo 3 (marca RSS) para facilitar la focalización de la superficie celular del transgén, y la secuencia de nucleótidos que codifica el epítipo de la glucoproteína D del virus del herpes simple (VHS) (epítipo VHS) para facilitar la detección inmunocitoquímica (marca VHS).

Las secuencias de ácido nucleico que codifican la marca RSS, marca VHS y fTAS2R38 se condensaron, en ese orden, en marco para crear un constructo que permita la traducción a la proteína del receptor. El ADNc del receptor resultante en el vector de expresión codifica las secuencias de aminoácido unidas de fTAS2R38 precedidas por la marca RSS y la marca VHS.

El vector de expresión que incluye el constructo se denomina pcDNA3.1Zeo-TAS2R38 y permite la expresión de la proteína fTAS2R38 (SEQ ID:18).

La generación de un vector de expresión para los otros fTAS2R descritos en este documento es análoga. Las enzimas de restricción utilizadas se adaptan de manera acorde.

Se generan líneas celulares que expresan establemente un fTAS2R deseado, transfectando el vector de expresión apropiado, p. ej., pcDNA3.1Zeo-TAS2R38, construido como se describió anteriormente en el Ej. 2A en una línea de células hospedantes eucariotas (Life Technologies Cat# R700-07) transformada con la quimera Ga16 que contiene los últimos 44 aminoácidos de gustducina de rata (células G[alfa] 16-gustducina 44) como se describe en el documento WO2004/055048 (US7919236).

El día 0, las células G[alfa] 16-gustducina 44 se disponen en una placa de 6 pocillos a una densidad de 900.000 células por pocillo y se desarrollan durante la noche en un medio de desarrollo selectivo (DMEM con 10% (v/v) suero bovino fetal inactivado por calor, 2 mM L-glutamina, 100 unidades/ml penicilina, 100 μ g/ml estreptomycin).

El día 1, el medio se intercambia con 2 ml de medio de desarrollo libre de antibiótico y libre de suero. Se disuelven 10 μ l Lipofectamine 2000 (Life Technologies Corporation) en 250 μ l DMEM, y se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. En paralelo, se disuelven 4 μ g pcDNA3.1Zeo-TAS2R38 ADN en 250 μ l DMEM. Estas dos disoluciones resultantes se mezclan e incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente, y se añaden a las células en el medio

de cultivo. Después de 4 horas, el medio se reemplaza con medio de desarrollo libre de antibiótico que contiene suero. Las células se incuban en atmósfera humidificada (37 °C, 5% CO₂).

Después de 24 horas, las células se vuelven a disponer en placas en medio de desarrollo selectivo (DMEM con 10% (v/v) suero bovino fetal inactivado por calor, 2 mM L-glutamina, 100 unidades/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomicina, 200 µg/ml G418 y 200 µg/ml zeocina) y se incuban en una atmósfera humidificada (37 °C, 5% CO₂).

Después de 2 a 4 semanas de cultivo (reemplazando el medio según sea necesario), se seleccionan y expanden colonias resistentes a la zeocina.

La expresión de fTAS2R38 se evalúa ensayando la presencia de una respuesta funcional a un ligando de hTAS2R38 conocido (p. ej., PTC y PROP), determinada por imágenes automáticas de calcio usando el ensayo de calcio Fluo-4AM (Life Technologies Corporation). Fluo-4AM es un indicador fluorescente de la dinámica del calcio intracelular (cambio en la concentración) y permite controlar los cambios en la concentración del calcio, particularmente un incremento en respuesta a la activación de un receptor que ocurre después de la exposición al agonista. Se selecciona un clon que resulta en la línea celular G[alfa] 16-gustducina 44/TAS2R38. La línea celular G[alfa] 16-gustducina 44/TAS2R38 se estimuló 90% frente a la situación inicial en presencia de 100 µM PTC pero no se estimuló con 30 µM PROP.

La generación de líneas celulares que expresan establemente los otros fTAS2R descritos en este documento es análoga.

Ejemplo 3. Detección basada en células para ligandos y efectores de TAS2R felinos

La identificación de agonistas, antagonistas y moduladores del receptor TAS2R38 felino se lleva a cabo en un ensayo de detección basado en células en el que el efecto de un compuesto de ensayo sobre las células transfectadas con TAS2R38 felino y Gα16gust44 se compara con el efecto del compuesto de ensayo sobre células no transfectadas.

Antes del ensayo de detección, las células se cargan con el tinte sensible al calcio Fluo-AM (Life Technologies) durante una hora a 37 °C como se describe en el Ejemplo 2B. El tinte se elimina, y las células se ensayan en disolución salina equilibrada de Hank (HBSS; Life Technologies) que contiene HEPES 20mM en un Flexstation II (Molecular Devices). Se usan diluciones en serie de 10 veces 0,01mM - 1mM de los compuestos de ensayo para estimular las células. PTC, un agonista de TAS2R38 humano conocido, está entre los compuestos de ensayo.

Los estímulos se inyectan y vigilan durante 100-180 segundos. Los datos se analizan y grafican como un porcentaje frente a la señal inicial, que es la lectura anterior a la estimulación. La estimulación de la línea celular que expresa fTAS2R38 con un compuesto de ensayo particular se considera que ocurre cuando la señal es mayor que la señal del tampón sola en la línea celular que expresa el receptor y la señal de la muestra de la línea celular no transfectada a la que se le inyecta el compuesto de ensayo.

La detección basada en células para agonistas, antagonistas y moduladores de los otros fTAS2R descritos en este documento es análoga.

Ejemplo 4. Composiciones saporíferas y repelentes

Las composiciones saporíferas secas ilustrativas para un animal que comprenden un agonista, un antagonista o un modulador de un receptor TAS2R felino descrito en este documento se preparan en general de conformidad con la siguiente formulación.

Tabla 9. Composición saporífera seca

Componente	% en peso
agonista, antagonista o modulador identificado de un receptor TAS2R felino	0,01%-5%
comida basada en granos o harina, como maíz, trigo, cebada o arroz;	0%-50%
comida de origen animal, como ave o cerdo;	0%-50%
destilados o levaduras de destilación;	0%-50%
sales de fosfato;	0%-50%
proteína animal fresca, como proteína de ave o cerdo;	0%-50%
proteína a base de mariscos;	0%-50%
azúcares o almidones;	0%-20%
ingredientes lácteos;	0%-10%
grasa animal;	0%-5%

Componente	% en peso
ingredientes de aminoácidos;	0%-5%
ácido fosfórico y/o hidróxido sódico;	0%-5%
ácido cítrico;	0%-5%
aderezos naturales especiales	0%-5%
pH final de 4,0 – 8,0	
Humedad final de 1,0 – 5,0%	

El agonista identificado en la composición saporífera seca es denatonio, aloína o PTC, o el antagonista identificado es probenecid.

- 5 Las composiciones saporíferas líquidas ilustrativas para un animal que comprende un agonista, un antagonista o un modulador de un receptor TAS2R felino se preparan en general de acuerdo con la siguiente formulación.

Tabla 10. Composición saporífera líquida

Componente	% en peso
agonista, antagonista o modulador identificado de un receptor TAS2R felino	0,01%-5%
proteína animal, como proteína de ave o cerdo;	0%-40%
comida de origen animal, como ave o cerdo;	0%-40%
proteína a base de mariscos;	0%-40%
comida a base de granos o harina, como maíz, trigo, cebada o arroz;	0%-30%
destilados o levaduras de destilación;	0%-30%
sales de fosfato;	0%-10%
azúcares o almidones;	0%-10%
ingredientes lácteos;	0%-10%
ácido fosfórico y/o hidróxido sódico;	0%-10%
grasa animal;	0%-5%
ingredientes de aminoácidos	0%-5%
ácido cítrico	0%-5%
aderezos naturales especiales	0%-5%
pH final de 2,7 – 3,1	
Humedad final de 60,0 – 80,0%	

El agonista identificado en la composición saporífera líquida es denatonio, aloína o PTC, o el antagonista identificado es probenecid.

- 10 Una composición repelente ilustrativa en la forma de un aerosol para pulverizar en un objeto a fin de impedir que un gato de compañía mastique o ingiera el objeto se prepara formulando 50% disolución de ingrediente activo, en donde el ingrediente activo es un agonista de TAS2R felino o un modulador positivo, en donde 50% es un gas propulsor tal como Frigen 11/12 (un hidrocarburo halogenado) o propano/butano (p. ej., en una relación 15:85) en un recipiente en aerosol. La disolución de ingrediente activo consiste en aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30 % en peso de
- 15 un agonista TAS2R felino o modulador positivo disuelto en un diluyente líquido, p. ej., agua, opcionalmente 0,5 – 1,5% de una sustancia aromática o un perfume, y hasta 29,5% isopropanol. El agonista de TAS2R felino es denatonio, aloína o PTC.

- 20 Realización 1. Un polipéptido del receptor TAS2R felino (fTAS2R) aislado que comprende un dominio extracelular de un receptor TAS2R felino; una región transmembrana de un receptor TAS2R felino, o un dominio intracelular de un receptor TAS2R felino, en donde el receptor fTAS2R comprende una secuencia seleccionada entre SEQ ID NO:18,

SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:26, en donde el polipéptido del receptor felino TAS2R (fTAS2R) aislado no consiste en las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2, 4, 6, o 10.

Realización 2. El polipéptido de la realización 1 en donde: el dominio extracelular del polipéptido del receptor TAS2R felino comprende: aminoácidos 1, 68-84; 146-179; o 249-257 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 1-10, 73-88; 151-186; o 256-264 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 1-8; 72-88; 150-186; o 256-265 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 1-2; 69-87; 151-183; o 253-261 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 1-8; 72-88; 150-187; o 257-265 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 1-6; 72-88; 150-183; o 253-262 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 1; 69-87; 150-181; o 251-260 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 1-8; 69-88; 150-185; o 252-261 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 1-17; 83-98; 161-198; o 268-277 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 1; 69-88; 150-185; o 255-264 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 1-2; 69-87; 149-181; o 251-260 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 1-2; 69-87; 149-181; o 251-259 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 1-8; 72-88; 150-185; o 254-263 de la SEQ ID NO:26; la región transmembrana del polipéptido del receptor TAS2R felino comprende: aminoácidos 2-22, 47-67, 85-105, 125-145, 180-200, 228-248, o 258-278 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 11-31, 52-72, 89-109, 130-150, 187-207, 235-255 o 265-285 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 187-207, 235-255, o 266-286 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 130-150, 184-204, 232-252, o 262-282 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 188-208, 236-256, o 266-286 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 7-27, 51-71, 89-109, 129-149, 184-204, 232-252, o 263-283 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 2-22, 48-68, 88-108, 129-149, 182-202, 230-250, o 261-281 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 9-29, 48-68, 89-109, 129-149, 186-206, 231-251, o 262-282 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 18-38, 62-82, 99-119, 140-160, 199-219, 247-267, o 278-298 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 2-22, 48-68, 89-109, 129-149, 186-206, 234-254, o 265-285 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 128-148, 182-202, 230-250, o 261-281 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 3-23, 48-68, 88-108, 128-148, 182-202, 230-250, o 260-280 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 9-29, 51-71, 89-109, 129-149, 186-206, 233-253, o 264-284 de la SEQ ID NO:26; y el dominio intracelular comprende: aminoácidos 23-46; 106-124; 201-227; o 279-298 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 32-51; 110-129; 208-234; o 286-304 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 30-50; 110-128; 208-234; o 287-316 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 24-47; 109-129; 205-231; o 283-306 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 30-50; 110-128; 209-235; o 287-311 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 28-50; 110-128; 205-231; o 284-337 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 23-48; 109-128; 203-229; o 282-300 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 30-47; 110-128; 207-230; o 283-309 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 39-61; 120-139; 220-246; o 299-334 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 23-47; 110-128; 207-233; o 286-322 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 24-47; 109-127; 203-229; o 282-299 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 24-47; 109-127; 203-229; o 281-308 de la SEQ ID NO:24; o aminoácidos 30-50; 110-128; 207-232; o 285-312 de la SEQ ID NO:26.

Realización 3. El polipéptido de la realización 1 o 2 que comprende una región transmembrana 2, una región transmembrana 3, una región transmembrana 4, una región transmembrana 5, una región transmembrana 6 y una región transmembrana 7, en donde cada región transmembrana comprende por lo menos 20 aminoácidos consecutivos de la correspondiente secuencia de región transmembrana seleccionada en forma independiente entre SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:26; o una región transmembrana 3, una región transmembrana 6 y una región transmembrana 7, en donde cada región transmembrana comprende por lo menos 20 aminoácidos consecutivos de la correspondiente secuencia de región transmembrana seleccionada en forma independiente entre SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:26; un dominio extracelular 3 que comprende por lo menos 15 aminoácidos consecutivos seleccionados entre aminoácidos 146-179 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 151-186 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 150-186 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 151-183 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 150-187 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 150-183 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 150-181 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 150-185 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 161-198 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 150-185 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 149-181 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 149-181 de la SEQ ID NO:24; y aminoácidos 150-185 de la SEQ ID NO:26; y un dominio extracelular 4 que comprende por lo menos 8 aminoácidos consecutivos seleccionados entre aminoácidos 249-257 de la SEQ ID NO:2; aminoácidos 256-264 de la SEQ ID NO:4; aminoácidos 256-265 de la SEQ ID NO:6; aminoácidos 253-261 de la SEQ ID NO:8; aminoácidos 257-265 de la SEQ ID NO:10; aminoácidos 253-262 de la SEQ ID NO:12; aminoácidos 251-260 de la SEQ ID NO:14; aminoácidos 252-261 de la SEQ ID NO:16; aminoácidos 268-277 de la SEQ ID NO:18; aminoácidos 255-264 de la SEQ ID NO:20; aminoácidos 251-260 de la SEQ ID NO:22; aminoácidos 251-259 de la SEQ ID NO:24; y aminoácidos 254-263 de la SEQ ID NO:26.

Realización 4. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-3, que además comprende un polipéptido heterólogo.

Realización 5. El polipéptido de la realización 4, en donde el polipéptido heterólogo está enlazado al término amino o al término carboxi de un polipéptido del receptor TAS2R felino.

Realización 6. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-5 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26.

Realización 7. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-6 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:26.

Realización 8. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-7 que no ocurre naturalmente.

- 5 Realización 9. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-8 que tiene actividad del receptor fTAS2R o unión a un ligando de un receptor fTAS2R.

Realización 10. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-9, en donde la secuencia es SEQ ID NO:18.

Realización 11. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde el fTAS2R es fTAS2R38 y el aminoácido 74 de la SEQ ID NO:18 es N.

- 10 Realización 12. El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-11, en donde el dominio extracelular comprende una secuencia de por lo menos 15 aminoácidos consecutivos del dominio extracelular 2 o 3 o de por lo menos 8 aminoácidos consecutivos de dominio extracelular 4 de una secuencia del receptor fTAS2R; la región transmembrana comprende una secuencia de por lo menos 20 aminoácidos consecutivos de una región transmembrana de la secuencia del receptor fTAS2R, y el dominio intracelular comprende una secuencia de por lo menos 17 aminoácidos consecutivos de un dominio intracelular de la secuencia del receptor fTAS2R.

Realización 13. Una composición que comprende por lo menos dos polipéptidos según una cualquiera de las realizaciones 1-12

Realización 14. Un polinucleótido aislado que codifica el polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12.

- 20 Realización 15. Un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido del receptor TAS2R (fTAS2R) felino, o su fragmento que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada entre: la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25; una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 26; una secuencia de nucleótidos que se hibrida al complemento del polinucleótido que tiene la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25 bajo condiciones de gran rigurosidad; y el complemento de las secuencias de nucleótidos anteriores.

- 30 Realización 16. Un polinucleótido que comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos de la SEQ ID NO:17, en donde los nucleótidos contiguos contienen el nucleótido 220 y está presente una A en el nucleótido 220; o el complemento de la secuencia de nucleótidos.

Realización 17. El polinucleótido de la realización 16, que comprende por lo menos 20 nucleótidos contiguos.

Realización 18. El polinucleótido de la realización 16 o 17, que comprende por lo menos 25 nucleótidos contiguos.

Realización 19. El polinucleótido según una cualquiera de las realizaciones 14-18, en donde la secuencia de nucleótidos está optimizada por codones para expresión en una célula no felina.

- 35 Realización 20. El polinucleótido de la realización 19, en donde la célula no felina es *Escherichia coli*, una célula de *Saccharomyces cerevisiae*, una célula de *Drosophila melanogaster*, una célula de *Caenorhabditis elegans* o una célula mamífera.

Realización 21 El polinucleótido de la realización 20, en donde la célula mamífera es una célula murina o humana.

Realización 22. El polinucleótido según una cualquiera de las realizaciones 14-21 que no ocurre naturalmente.

- 40 Realización 23. Una composición que comprende por lo menos dos polinucleótidos según una cualquiera de las realizaciones 14-22.

Realización 24. Un par cebador para ampliar por lo menos una porción de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de TAS2R felino.

- 45 Realización 25. La composición de la realización 24 que comprende un par cebador seleccionado entre los pares de cebadores de la Tabla 5.

Realización 26. Un polipéptido del receptor TAS2R felino codificado por el polinucleótido de una cualquiera de las realizaciones 14-22.

Realización 27. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido según una cualquiera de las realizaciones 14-22.

Realización 28. Una célula hospedante que comprende el vector de expresión de la realización 27.

Realización 29. La célula hospedante de la realización 28 en donde la célula es una célula mamífera, una célula de pez, una célula de levadura, una célula bacteriana o una célula de insecto.

5 Realización 30. La célula hospedante de las realizaciones 28 o 29 en donde la célula es una célula humana, murina o felina.

Realización 31. La célula hospedante de la realización 28 o 29 en donde la célula es una célula bacteriana, de insecto o levadura.

Realización 32. Un cultivo celular que comprende por lo menos una célula según una cualquiera de las realizaciones 28-31.

10 Realización 33. Un oligonucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos de por lo menos 15 y hasta 100 nucleótidos contiguos de la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, o SEQ ID NO: 25; o el complemento de la secuencia de nucleótidos.

15 Realización 34. El oligonucleótido según la realización 33, que comprende por lo menos 18 y hasta 50 nucleótidos contiguos.

Realización 35. El oligonucleótido según la realización 33 o 34, que comprende por lo menos 18 y hasta 30 nucleótidos contiguos.

Realización 36. Un anticuerpo aislado o su fragmento, que se une específicamente a un epítipo del receptor fTAS2R del polipéptido de cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26.

20 Realización 37. Un método para identificar un compuesto que interactúa con un polipéptido del receptor TAS2R felino que comprende: poner en contacto un polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26 con un compuesto de ensayo, y detectar la interacción entre el polipéptido y el compuesto del ensayo.

25 Realización 38. El método de la realización 37, en donde detectar la interacción entre el polipéptido y el compuesto de ensayo comprende medir una propiedad eléctrica, medir un cambio en una concentración iónica, medir un cambio en la conformación de la proteína, medir la unión del compuesto de ensayo al polipéptido, medir un cambio en el nivel de fosforilación, medir un cambio en el nivel de transcripción, medir un cambio en el nivel de un segundo mensajero, medir un cambio en el nivel del neurotransmisor, medir un cambio en una característica espectroscópica, medir un cambio en una propiedad hidrodinámica (p. ej., forma), medir un cambio en una propiedad cromatográfica, o medir un cambio en solubilidad.

30 Realización 39. El método de la realización 37 o 38, que además comprende identificar el compuesto de ensayo como un compuesto que interactúa con el receptor.

35 Realización 40. Un método para identificar un compuesto que modula un polipéptido del receptor TAS2R felino, que comprende: poner en contacto el polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 24 con un ligando del receptor TAS2R tanto en presencia como en ausencia de un compuesto de ensayo en ensayos separados, y determinar si el compuesto de ensayo modula la unión del ligando al polipéptido del receptor o la activación del polipéptido del receptor por el ligando.

40 Realización 41. El método según la realización 40, en donde determinar si el compuesto de ensayo modula la unión del ligando al receptor o la activación del receptor por el ligando comprende medir una propiedad eléctrica, medir una concentración iónica, medir un cambio en la conformación de la proteína, medir una unión del compuesto de ensayo al polipéptido, medir un cambio en el nivel de fosforilación, medir un cambio en el nivel de transcripción, medir un cambio en el nivel del segundo mensajero o medir un cambio en el nivel de neurotransmisor.

Realización 42. El método de la realización 40 o 41 que además comprende identificar el compuesto de ensayo como un modulador.

45 Realización 43. El método según una cualquiera de las realizaciones 37 a 42, en donde el polipéptido se une a un soporte sólido, expresado en una célula hospedante, en una membrana bicapa, en una monocapa de lípido o en una vesícula.

50 Realización 44. Un método para preparar una composición comestible que comprende poner en contacto una composición comestible o su componente con un polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 26 por un tiempo suficiente para reducir la cantidad de un compuesto amargo de la composición comestible o su componente.

Realización 45. El método de la realización 44 en donde el polipéptido se une a un soporte sólido que se puede separar de la composición comestible.

Realización 46. El método de la realización 44 o 45 en donde poner en contacto es una operación continua, una operación semi-continua o una operación por lotes.

Realización 47. El método según una cualquiera de las realizaciones 44-46, en donde la composición comestible es una composición alimentaria felina, y la composición o un componente de esta se pone en contacto con una pluralidad de polipéptidos diferentes.

Realización 48. Un método para formular una composición comestible con palatabilidad potenciada que comprende determinar la presencia de un compuesto que es un agonista, antagonista o modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 26 en una composición comestible; y potenciar la palatabilidad de la composición comestible si el compuesto es un agonista o un modulador positivo, incrementar la cantidad de un antagonista hacia el receptor en la composición comestible o reducir la cantidad del compuesto en la composición comestible, o si el compuesto es un antagonista o un modulador negativo, aumentar la cantidad del compuesto en la composición comestible.

Realización 49. El método de la realización 48 en donde aumentar la cantidad del compuesto comprende aplicar una composición saporífera que comprende el compuesto a la composición comestible de modo tal que la composición saporífera se incorpore en o por lo menos recubra parcialmente la composición comestible.

Realización 50. El método de la realización 48 o 49, en donde la composición comestible comprende un alimento, una composición saporífera, un dulce, un producto farmacéutico, un material para el cuidado oral, un suplemento nutricional, un producto masticable o un producto bebible.

Realización 51. Un método para administrar un compuesto amargo a un animal que lo necesita, que comprende administrar una composición comestible a un animal, en donde la composición comestible comprende un compuesto amargo y un compuesto que es un agonista, antagonista o modulador de un polipéptido del receptor TAS2R felino según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 26 que altera la aceptación de la composición comestible por el animal en comparación con la aceptación de la composición comestible sin el compuesto.

Realización 52. El método de la realización 51, en donde el compuesto amargo comprende una sustancia farmacéutica, material para cuidado oral, un repelente o un suplemento nutricional.

Realización 53. Un método para preparar una composición comestible para controlar la palatabilidad de la composición comestible en un animal, que comprende añadir un compuesto a una composición comestible para reducir la palatabilidad de la composición comestible para un animal, en donde el compuesto es un agonista de un modulador positivo de un polipéptido del receptor TAS2R felino según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 26.

Realización 54. El método de la realización 53, en donde la palatabilidad se reduce a un grado tal que un animal al que se le administra la composición comestible consume 10 a 30% menos de la composición comestible con el compuesto que de la composición comestible sin el compuesto añadido.

Realización 55. El método de la realización 53 o 54, en donde la reducción se mide en calorías de la composición comestible consumida, peso de la composición comestible consumida o volumen de la composición comestible consumida.

Realización 56. Un método para elaborar una composición saporífera para recubrir o incorporar en una composición comestible que se ha de administrar a un animal, que comprende: mezclar un agonista o un antagonista de un polipéptido del receptor TAS2R felino según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 26, en donde el agonista es denatonio, aloína o PTC, y el antagonista es probenecid con un vehículo para obtener una composición saporífera; opcionalmente, mezclar en la composición saporífera un potenciador de palatabilidad, un compuesto para ayudar a adherir la composición saporífera a la composición comestible o un compuesto para proporcionar color o aroma; en donde la composición saporífera es una formulación líquida, sólida, en polvo, pasta, gel, unttable, en gránulos o pulverizable.

Realización 57. Una composición saporífera para recubrir o incorporar a una composición comestible que se ha de administrar a un animal, que comprende un agonista o un antagonista de un polipéptido del receptor TAS2R felino según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 26, en donde el agonista es denatonio, aloína o PTC, y el antagonista es probenecid; opcionalmente, un potenciador de palatabilidad; opcionalmente, un compuesto para ayudar a adherir la composición saporífera a la composición comestible; y opcionalmente un compuesto para aportar color o aroma; en donde la composición saporífera es una formulación líquida, sólida, en polvo, pasta, gel, unttable o pulverizable.

Realización 58. La composición saporífera de la realización 57 o el método según una cualquiera de las realizaciones 53-56, en donde la composición comestible es un alimento, dulce, suplemento nutricional, sustancia farmacéutica, material para el cuidado oral, producto masticable, repelente o producto bebible.

Realización 59. La composición saporífera de la realización 57 o 58 o el método según una cualquiera de las realizaciones 53-56, en donde la composición comestible es un alimento seco, un alimento blando, un alimento semi-

blando, un líquido, un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, gránulo, pasta, mezcla coloidal, dispersión o gel.

Realización 60. El método según una cualquiera de las realizaciones 48 a 56 o la composición saporífera según una cualquiera de las realizaciones 57 a 58, en donde la composición comestible es para administrar a un felino.

- 5 Realización 61: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R receptor comprende un dominio de fTAS2R38. Realización 62: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R42. Realización 63: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R43. Realización 64: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R44. Realización 65: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R67. Realización 66: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R12. Realización 67: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R10. Realización 68: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R9. Realización 69: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R7. Realización 70: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R4. Realización 71: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R3. Realización 72: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R2. Realización 73: El polipéptido según una cualquiera de las realizaciones 1-12 y 26, en donde el receptor fTAS2R comprende un dominio de fTAS2R1.

- 25 Tal como se emplean en este documento, los términos "uno" y "una" no definen una limitación de cantidad, sino que describen la presencia de por lo menos uno de los puntos a los que se hace referencia. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se interpretarán como términos con final abierto (es decir, significa "que incluye pero no se limita a"). El modificador "aproximadamente" utilizado en conexión con una cantidad es inclusivo del valor definido y tiene el significado expresado por el contexto (p. ej., incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

- 30 La enumeración de intervalos de valores tiene como fin exclusivamente servir como un método abreviado para hacer referencia individualmente a cada valor separado que yace dentro del intervalo, a menos que en este documento se indique otra cosa, y cada valor separado se incorpora a la memoria como si se enumerara individualmente en este documento. Los criterios de valoración de todos los intervalos se incluyen dentro del alcance y son independientemente combinables.

- 35 A menos que se defina otra cosa, los términos técnico-científicos utilizados en la presente invención tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica a la cual pertenece la invención.

- 40 Las realizaciones de la presente invención se describen en este documento, incluido el mejor modo de llevar a la práctica la invención. Las variaciones de estas realizaciones pueden ser obvias para los expertos en la materia tras leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen dichas variaciones según sea apropiado, y los inventores tienen como objetivo que la invención se ponga en práctica en modos distintos a los descritos específicamente en este documento. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del tema en cuestión mencionados en las reivindicaciones anejas a este documento como permitidos por las leyes aplicables. Asimismo, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas sus variaciones posibles se abarca en la invención, a menos que se indique otra cosa en este documento o el contexto indique claramente lo contrario.

- 45 Lista de secuencias

<110> AFB International Rawson, Nancy Sandau, Michelle

<120> Receptores felinos del sabor amargo y métodos

<130> AFB0197PCT

<150> 61/788528

- 50 < 151> 2013-03-15

<150> 61/945500

< 151> 2014-02-27

<160> 135

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

< 211> 897

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 1

atgctagact	tttacctcat	tatccat	ttt	cttcttccag	tgatacaatg	tctcatcgga	60
gttttagcaa	atggcatcat	tgtgatcgtg	aatggcactg	agttgatcaa	gcagagaaag		120
atgggttccgt	tggatctcct	tctttcctgc	ctggcgat	ttt	ccaggatttg	tctgcagtca	180
tttatcttct	acattaatct	ggttattctc	tccttgatcg	acttccttcc	acttgtaag		240
aattttgcgg	ttttcatggt	tgtaaatgaa	acgggacttt	ggctggccac	atggctcggc		300
gttttctact	gcgccaagat	ctcccccatc	gctcaccac	tcttcttctg	gttgaagagg		360
aggatatcca	agttggtgcc	atggctgatc	atcgggtctc	tgctttttgc	ctccatccct		420
ttgggtttct	acagcaagca	tacgtgggtt	ctttcccaag	aagtcttggt	gagacttttc		480
tccccaaatg	caacaactca	aatcaaagaa	acatctgctt	tacagattgt	ctttcttgct		540
aggttttcac	cgccgttcat	tatcttcctc	acttctactc	tgctcctggg	gttttctctg		600
gggagacata	cgtggcagat	gagaaacaca	gcgacgggca	ccagggacgg	tagcacaggt		660
gtccatgtga	gtgcgcttct	gtccattctg	tccttcttgg	tcctctatct	ctccactac		720
atgacagctg	ctttgctctc	ttctcacatt	tttgagctca	gaagcttcat	gtttctgttc		780
tgtatcttgg	tgttcgggtc	ctacccttcg	ggacactcta	ttatcttaat	ttcgggaaat		840
cgtaaactga	aacaaaatgc	aaagaagttc	ctcctccatg	ggcagtgtg	ccagtga		897

<210> 2

< 211> 298

10 < 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 2

ES 2 797 547 T3

Met Leu Asp Phe Tyr Leu Ile Ile His Phe Leu Leu Pro Val Ile Gln
 1 5 10 15
 Cys Leu Ile Gly Val Leu Ala Asn Gly Ile Ile Val Ile Val Asn Gly
 20 25 30
 Thr Glu Leu Ile Lys Gln Arg Lys Met Val Pro Leu Asp Leu Leu Leu
 35 40 45
 Ser Cys Leu Ala Ile Ser Arg Ile Cys Leu Gln Ser Phe Ile Phe Tyr
 50 55 60
 Ile Asn Leu Val Ile Leu Ser Leu Ile Asp Phe Leu Pro Leu Val Lys
 65 70 75 80
 Asn Phe Ala Val Phe Met Phe Val Asn Glu Thr Gly Leu Trp Leu Ala
 85 90 95
 Thr Trp Leu Gly Val Phe Tyr Cys Ala Lys Ile Ser Pro Ile Ala His
 100 105 110
 Pro Leu Phe Phe Trp Leu Lys Arg Arg Ile Ser Lys Leu Val Pro Trp
 115 120 125
 Leu Ile Ile Gly Ser Leu Leu Phe Ala Ser Ile Pro Leu Val Phe Tyr
 130 135 140
 Ser Lys His Thr Trp Val Leu Ser Gln Glu Val Leu Leu Arg Leu Phe
 145 150 155 160
 Ser Pro Asn Ala Thr Thr Gln Ile Lys Glu Thr Ser Ala Leu Gln Ile
 165 170 175
 Val Phe Leu Ala Arg Phe Ser Pro Pro Phe Ile Ile Phe Leu Thr Ser
 180 185 190
 Thr Leu Leu Leu Val Phe Ser Leu Gly Arg His Thr Trp Gln Met Arg
 195 200 205
 Asn Thr Ala Thr Gly Thr Arg Asp Gly Ser Thr Gly Val His Val Ser
 210 215 220
 Ala Leu Leu Ser Ile Leu Ser Phe Leu Val Leu Tyr Leu Ser His Tyr
 225 230 235 240
 Met Thr Ala Ala Leu Leu Ser Ser His Ile Phe Glu Leu Arg Ser Phe
 245 250 255
 Met Phe Leu Phe Cys Ile Leu Val Phe Gly Ser Tyr Pro Ser Gly His
 260 265 270
 Ser Ile Ile Leu Ile Ser Gly Asn Arg Lys Leu Lys Gln Asn Ala Lys
 275 280 285
 Lys Phe Leu Leu His Gly Gln Cys Cys Gln
 290 295

<210> 3

< 211> 915

< 212> ADN

< 213> Felis catus

5 <400> 3

atggcctcct ctttgtcagc gattcctcac cttatcatca tgtcagcaga atttatcaca	60
gggattacag taaatggatt tcttgttaac atcaacggta aagaattgat caaaagcaga	120
aagctaaccac caatgcaact cctttgcata tgtatagggga tatcgagatt tggtttggtg	180
atggtgttaa tggtaaaaag ttttttctct gtgttctttc cactctttta tagggtaaaa	240
atttatgggtg catcaatggt gttcttttgg atgtttttta gctctgtcag tctttggttt	300
gccacctgcc tttctgtggt ttactgcctc aagatatcag gcttcactca atcctatttt	360
ctttggctga aattcaggat ctcaaagtta atgccttggc tgcttctggg aagcctgctg	420
gcctccatga gcattgccgc tgtgtctttg gatgtagggt accctaaaaa catgaacaat	480
aatgatttcc tcaagaatgc cacgctgaag aagactgaac tcaagatagg gccaattaat	540
ggagtgcctc ttgtcaactt ggcatgtcta tttccactag ccatatttgt gatgtgtact	600
tttatgttat tcatttctct ctataggcac actcatcgga tgcaaaacag atctcatggt	660
gttagaaatg ccagcacaga agcccatata aatgcattaa aaacagtgat aacattcttt	720
tgcttcttta tttcttattt tgctgccttc atggccaata tgacattcag tattccttac	780
ggaagtcagt gcttctttgt ggtaaaggac ataatggcag catttccttc tggacattca	840
gttataatca tattgaataa ttctaaattc caacaacat tcaggagact tctctgcctc	900
aaaaagaatc aatga	915

<210> 4

< 211> 304

< 212> PRT

10 < 213> Felis catus

<400> 4

Met	Ala	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ile	Pro	His	Leu	Ile	Ile	Met	Ser	Ala
1				5				10					15		

ES 2 797 547 T3

Glu Phe Ile Thr Gly Ile Thr Val Asn Gly Phe Leu Val Ile Ile Asn
 20 25 30
 Gly Lys Glu Leu Ile Lys Ser Arg Lys Leu Thr Pro Met Gln Leu Leu
 35 40 45
 Cys Ile Cys Ile Gly Ile Ser Arg Phe Gly Leu Leu Met Val Leu Met
 50 55 60
 Val Gln Ser Phe Phe Ser Val Phe Phe Pro Leu Phe Tyr Arg Val Lys
 65 70 75 80
 Ile Tyr Gly Ala Ser Met Leu Phe Phe Trp Met Phe Phe Ser Ser Val
 85 90 95
 Ser Leu Trp Phe Ala Thr Cys Leu Ser Val Phe Tyr Cys Leu Lys Ile
 100 105 110
 Ser Gly Phe Thr Gln Ser Tyr Phe Leu Trp Leu Lys Phe Arg Ile Ser
 115 120 125
 Lys Leu Met Pro Trp Leu Leu Leu Gly Ser Leu Leu Ala Ser Met Ser
 130 135 140
 Ile Ala Ala Val Ser Leu Asp Val Gly Tyr Pro Lys Asn Met Asn Asn
 145 150 155 160
 Asn Asp Phe Leu Lys Asn Ala Thr Leu Lys Lys Thr Glu Leu Lys Ile
 165 170 175
 Gly Pro Ile Asn Gly Val Leu Leu Val Asn Leu Ala Leu Leu Phe Pro
 180 185 190
 Leu Ala Ile Phe Val Met Cys Thr Phe Met Leu Phe Ile Ser Leu Tyr
 195 200 205
 Arg His Thr His Arg Met Gln Asn Arg Ser His Gly Val Arg Asn Ala
 210 215 220
 Ser Thr Glu Ala His Ile Asn Ala Leu Lys Thr Val Ile Thr Phe Phe
 225 230 235 240
 Cys Phe Phe Ile Ser Tyr Phe Ala Ala Phe Met Ala Asn Met Thr Phe
 245 250 255
 Ser Ile Pro Tyr Gly Ser Gln Cys Phe Phe Val Val Lys Asp Ile Met
 260 265 270
 Ala Ala Phe Pro Ser Gly His Ser Val Ile Ile Ile Leu Asn Asn Ser
 275 280 285
 Lys Phe Gln Gln Pro Phe Arg Arg Leu Leu Cys Leu Lys Lys Asn Gln
 290 295 300

<210> 5

<211> 951

ES 2 797 547 T3

< 212> ADN

< 213> Felis catus

<400> 5

```

atgtcagggc tccacaagtg ggtgtttctg gttctgtctg ccactcagtt cattctgggg      60
atgctgggga atggtttcat agtgttggtc agtggcagca gttggtttaa gaataagaca      120
atctctttgt ctgacttcat catcgctaac ctggctctct ccaggatcgt tctgctgtgg      180
attctcttgg ttgatggtgt ttttaattgtg ttctcttcca aagtgcata tgaaggata      240
ataatgcaaa ttattgatat tttctggaca tttacaaacc acctgagcat ttggcttgcc      300
acctgtctca gtgtcctcta ctgcctgaaa attgccagtt tctctcacc tacattcctc      360
tggctcaagt ggagagtttc caggatgggc gtacagatga tcttgggtgc gctggtctta      420
tcgtgtgcca gtgccctgtc tctgatccat gaatttaaga tgtattctat tctcgggtgg      480
atcgatggca cagggaatgt gactgagcac tttagaaaga aaagaaatga atataaattg      540
atccatgttc ttgggactct gtggaacctg cctcctctga ttgtgtctct ggcctcctac      600
tttctgctca tcgtctctct ggggaggcac acgcagcgga tggagcaaag cggcaccagc      660
tccggagatc caagcgctga ggcccacaag agggccatca aaatcatcct ctccctcctc      720
cttctcttcc tgctttactt tcttgccctt ttaattacat catccagtta tttcatacca      780
ggaactgaga tggngaagat aattggagaa ctcatocca tgttttatcc tgctagccac      840
tcattcattc tcattctggg aaacagcaag ctgaagcata tgtttgtggg gatgctgcgg      900
tgtgagtctg gtcacatgaa gcctggatcc aaaggacctg tttccctgta g          951

```

5 <210> 6

< 211> 316

< 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 6

```

Met Ser Gly Leu His Lys Trp Val Phe Leu Val Leu Ser Ala Thr Gln
1          5          10          15

Phe Ile Leu Gly Met Leu Gly Asn Gly Phe Ile Val Leu Val Ser Gly
          20          25          30

```

10

ES 2 797 547 T3

Ser Ser Trp Phe Lys Asn Lys Thr Ile Ser Leu Ser Asp Phe Ile Ile
35 40 45

Ala Asn Leu Ala Leu Ser Arg Ile Val Leu Leu Trp Ile Leu Leu Val
50 55 60

Asp Gly Val Leu Ile Val Phe Ser Ser Lys Val His Asp Glu Gly Ile
65 70 75 80

Ile Met Gln Ile Ile Asp Ile Phe Trp Thr Phe Thr Asn His Leu Ser
85 90 95

Ile Trp Leu Ala Thr Cys Leu Ser Val Leu Tyr Cys Leu Lys Ile Ala
100 105 110

Ser Phe Ser His Pro Thr Phe Leu Trp Leu Lys Trp Arg Val Ser Arg
115 120 125

Met Val Val Gln Met Ile Leu Gly Ala Leu Val Leu Ser Cys Ala Ser
130 135 140

Ala Leu Ser Leu Ile His Glu Phe Lys Met Tyr Ser Ile Leu Gly Gly
145 150 155 160

Ile Asp Gly Thr Gly Asn Val Thr Glu His Phe Arg Lys Lys Arg Asn
165 170 175

Glu Tyr Lys Leu Ile His Val Leu Gly Thr Leu Trp Asn Leu Pro Pro
180 185 190

Leu Ile Val Ser Leu Ala Ser Tyr Phe Leu Leu Ile Val Ser Leu Gly
195 200 205

Arg His Thr Gln Arg Met Glu Gln Ser Gly Thr Ser Ser Gly Asp Pro
210 215 220

Ser Ala Glu Ala His Lys Arg Ala Ile Lys Ile Ile Leu Ser Phe Leu
225 230 235 240

Leu Leu Phe Leu Leu Tyr Phe Leu Ala Phe Leu Ile Thr Ser Ser Ser
245 250 255

Tyr Phe Ile Pro Gly Thr Glu Met Val Lys Ile Ile Gly Glu Leu Ile
260 265 270

Thr Met Phe Tyr Pro Ala Ser His Ser Phe Ile Leu Ile Leu Gly Asn
275 280 285

Ser Lys Leu Lys His Met Phe Val Gly Met Leu Arg Cys Glu Ser Gly
290 295 300

His Leu Lys Pro Gly Ser Lys Gly Pro Val Ser Leu
305 310 315

<210> 7

< 211> 921

< 212> ADN

< 213> Felis catus

<400> 7

```

atgcatcaga tactcttctt atctgctctt actgtctcag caattttgaa ttttgttagga      60
ctcgttgtaa atctgtttat cgtagtgggc aactacagga ctgggtcca aagccacaga      120
atctcctctt ctaataggat cctgttcagc ttgggcgtca ccagatttat tatgctagga      180
ctgtttctcc tgaacattat ctacctgttc acctctccac atgtcgaaag gtcagtccac      240
ctatccactt ttttcctgtt gtgttgatg tttttggagt ctactagtct ctggcttgta      300
accttgctca atgccttgta ctgcgtgaag attactgact tccaacactc agtattcctc      360
ctgctgaaac gaaagctgtc cccaaagatc ccaggctgc tgctggcctg cgtgctgac      420
tctgccttct ccactctcct gtatgttggtg ctcacacaaa catcaccctt tcctgagctt      480
ctgactggga gcaatggtag agtatgtgac atcaataaga gcatcttgtc tttggtgacc      540
tccttggtcc tgagctcctt tctccagttc atcatgaatg tgacttccgc ttccttgta      600
atacattcct tgaggagaca tatacagaag atgcagaaaa acgccactga tttttggaat      660
ccccagactg aagctcatat gggtgctatg aagctaata tctatttcct catcctctac      720
attccatatt cacttgctac cctgctacag tatctccctt ccgtacggat ggatttgga      780
gccacatcca tctgtatgat tatttccacc ttttatcctc caggacattc tgttctcatt      840
attctcacac atcctaaact gaaaacaaaa gcaaagaaga ttctttgttt caacatatgg      900
tggaatttca gtagtaaata g                                     921

```

5 <210> 8

< 211> 306

< 212> PRT<

213> Felis catus

<400> 8

```

Met His Gln Ile Leu Phe Leu Ser Ala Leu Thr Val Ser Ala Ile Leu
1           5           10           15

```

```

Asn Phe Val Gly Leu Val Val Asn Leu Phe Ile Val Val Val Asn Tyr
20           25           30

```

10

ES 2 797 547 T3

Arg Thr Trp Val Gln Ser His Arg Ile Ser Ser Ser Asn Arg Ile Leu
 35 40 45
 Phe Ser Leu Gly Val Thr Arg Phe Ile Met Leu Gly Leu Phe Leu Leu
 50 55 60
 Asn Ile Ile Tyr Leu Phe Thr Ser Pro His Val Glu Arg Ser Val His
 65 70 75 80
 Leu Ser Thr Phe Phe Leu Leu Cys Trp Met Phe Leu Glu Ser Thr Ser
 85 90 95
 Leu Trp Leu Val Thr Leu Leu Asn Ala Leu Tyr Cys Val Lys Ile Thr
 100 105 110
 Asp Phe Gln His Ser Val Phe Leu Leu Leu Lys Arg Lys Leu Ser Pro
 115 120 125
 Lys Ile Pro Arg Leu Leu Leu Ala Cys Val Leu Ile Ser Ala Phe Ser
 130 135 140
 Thr Leu Leu Tyr Val Val Leu Thr Gln Thr Ser Pro Phe Pro Glu Leu
 145 150 155 160
 Leu Thr Gly Ser Asn Gly Thr Val Cys Asp Ile Asn Lys Ser Ile Leu
 165 170 175
 Ser Leu Val Thr Ser Leu Val Leu Ser Ser Phe Leu Gln Phe Ile Met
 180 185 190
 Asn Val Thr Ser Ala Ser Leu Leu Ile His Ser Leu Arg Arg His Ile
 195 200 205
 Gln Lys Met Gln Lys Asn Ala Thr Asp Phe Trp Asn Pro Gln Thr Glu
 210 215 220
 Ala His Met Gly Ala Met Lys Leu Met Ile Tyr Phe Leu Ile Leu Tyr
 225 230 235 240
 Ile Pro Tyr Ser Leu Ala Thr Leu Leu Gln Tyr Leu Pro Ser Val Arg
 245 250 255
 Met Asp Leu Gly Ala Thr Ser Ile Cys Met Ile Ile Ser Thr Phe Tyr
 260 265 270
 Pro Pro Gly His Ser Val Leu Ile Ile Leu Thr His Pro Lys Leu Lys
 275 280 285
 Thr Lys Ala Lys Lys Ile Leu Cys Phe Asn Ile Trp Trp Asn Phe Ser
 290 295 300

Ser Lys
305

<210> 9

5 <211> 936

ES 2 797 547 T3

< 212> ADN

< 213> Felis catus

<400> 9

```

atgctggata aagtggagag caccttgatg ctcatagcag ctggagaatt tgcaatgggg      60
atTTtaggga atgcattcat tggattggta aactgcatga actggatcaa gaataggaag      120
attgcctcca ttgacttaat cctcacaagt ctggccatat ccagaatttg tctattatgt      180
atcatactat tagactatTT tatactgggg ctgtatccag atgtctatac taccggtaaa      240
aaaatgagaa tcattgactt cttctggacg ctcaccaacc acctaaatgt ctggtttgcc      300
acctgcctca gcgtcttcta tttcctcaag atcgcgaaatt tcttccatcc ccttttcctc      360
tggatgaagt ggaaaattga cagtgcgatt cctaggatcc tgctgggatg cttggccttc      420
tctgtgttca ttagccttgt tgtctctgag aatctgaacg atgatttcag gtcttgtgtt      480
aaggtaaaga agaaaacaaa cataactgtg aaatgcagag taaataaagc ccaatatgct      540
tctgtcaaga tttgcctcaa cctgttgacg ctattcccct tttccgtgtc cgtgatctca      600
tttctcctct tgctcctctc cctgtggaga cataccaggc agatgaagat cagtgccacg      660
gggtgcaggg accccagcat agaagcccat gtgggagcca tgaaagctgt catctccttc      720
ctcctccttt tcattgctta ctatttggct tttctcgtag ccacctccag ctactttatg      780
ccagagactg aactagctgt gatgattggt gagttgatag ctctcatcta tccaagccat      840
tcattgattc taattctggg gaacaataaa ttacggcagg cgtctctaag ggtgctgtgg      900
aaagtaaagt gtatcctaaa aagaagaaat cactaa                                936

```

5 <210> 10

< 211> 311

< 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 10

```

Met Leu Asp Lys Val Glu Ser Thr Leu Met Leu Ile Ala Ala Gly Glu
1           5           10           15

```

```

Phe Ala Met Gly Ile Leu Gly Asn Ala Phe Ile Gly Leu Val Asn Cys
                20           25           30

```

10

ES 2 797 547 T3

Met Asn Trp Ile Lys Asn Arg Lys Ile Ala Ser Ile Asp Leu Ile Leu
35 40 45

Thr Ser Leu Ala Ile Ser Arg Ile Cys Leu Leu Cys Ile Ile Leu Leu
50 55 60

Asp Tyr Phe Ile Leu Gly Leu Tyr Pro Asp Val Tyr Thr Thr Gly Lys
65 70 75 80

Lys Met Arg Ile Ile Asp Phe Phe Trp Thr Leu Thr Asn His Leu Asn
85 90 95

Val Trp Phe Ala Thr Cys Leu Ser Val Phe Tyr Phe Leu Lys Ile Ala
100 105 110

Asn Phe Phe His Pro Leu Phe Leu Trp Met Lys Trp Lys Ile Asp Ser
115 120 125

Ala Ile Pro Arg Ile Leu Leu Gly Cys Leu Ala Phe Ser Val Phe Ile
130 135 140

Ser Leu Val Val Ser Glu Asn Leu Asn Asp Asp Phe Arg Ser Cys Val
145 150 155 160

Lys Val Lys Lys Lys Thr Asn Ile Thr Val Lys Cys Arg Val Asn Lys
165 170 175

Ala Gln Tyr Ala Ser Val Lys Ile Cys Leu Asn Leu Leu Thr Leu Phe
180 185 190

Pro Phe Ser Val Ser Val Ile Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
195 200 205

Trp Arg His Thr Arg Gln Met Lys Ile Ser Ala Thr Gly Cys Arg Asp
210 215 220

Pro Ser Ile Glu Ala His Val Gly Ala Met Lys Ala Val Ile Ser Phe
225 230 235 240

Leu Leu Leu Phe Ile Ala Tyr Tyr Leu Ala Phe Leu Val Ala Thr Ser
245 250 255

Ser Tyr Phe Met Pro Glu Thr Glu Leu Ala Val Met Ile Gly Glu Leu
260 265 270

Ile Ala Leu Ile Tyr Pro Ser His Ser Leu Ile Leu Ile Leu Gly Asn
275 280 285

Asn Lys Leu Arg Gln Ala Ser Leu Arg Val Leu Trp Lys Val Lys Cys
290 295 300

Ile Leu Lys Arg Arg Asn His
305 310

<210> 11

<211> 1014

ES 2 797 547 T3

< 212> ADN

< 213> Felis catus

<400> 11

```

atgccaagtg cagtggaggt aatatatatg gtcttgattg ctggtgaatt gactatagga      60
atctggggaa atggatttat tgtactgggt aactgcactg gttggctcca aaggcgagat      120
agctccgtga ttgacatcat cctggtagt ttggccatct ccagaatctg tgtgttgtgt      180
gtggtatctg cagaaggctt tgttctgctg ctctctccac atgcgtatgc tcaaaatgag      240
acaataaaca ccttgatgac tttctggaca ctgagcaacc attcaagtgt ctggttcact      300
gcttgccctca gcattttcta cttactgaag atagccaaca tatcccaccc ggtgttcctc      360
tggctgaagc taaacgttac cagagtcgtc ctggggcttt ttctggcgtc cttcctcacc      420
tccataatta ttagtgtctt tttgaaagag ggatcctggg gtcacgtcga agtcaatcac      480
gaggaaaaca taacttggga attcagagtg agtaaaagccc caagcgcttt caaactgatt      540
atcctgaacc tgggggctct agttcccttt gctctgtgcc taatctcctt tgtcttgta      600
cttttctccc tctttagaca cgctaagcag atgcaacttt acgccaccgg gtccagggac      660
tgtagcacag aggcacacat gagggccata aaggcagtga ccatctttct gcttttcttc      720
atcatgtact atgcagtctt tctttagtgc acttctagct tcctgattcc tcaaggacgg      780
ttagtgctga tgtttggtgg catagtcact gtcattttcc catcaagcca ttcgttcac      840
ctgatcatgg gcaacagcaa gctgaggag gcctttctga aggtgctaag gtgtgtgaag      900
ggcttccaca aaagaaggaa acctcttggt ccgcagagaa tcctgaatac ggggagaaag      960
aaatcaacaa aagactgtct ccttctccc cgggggttac attcatttgc ttaa      1014

```

5 <210> 12

< 211> 337

< 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 12

```

Met Pro Ser Ala Val Glu Val Ile Tyr Met Val Leu Ile Ala Gly Glu
1           5           10          15

```

10 Leu Thr Ile Gly Ile Trp Gly Asn Gly Phe Ile Val Leu Val Asn Cys

ES 2 797 547 T3

[illegible]

ES 2 797 547 T3

Phe Pro Ser Ser His Ser Phe Ile Leu Ile Met Gly Asn Ser Lys Leu
275 280 285

Arg Glu Ala Phe Leu Lys Val Leu Arg Cys Val Lys Gly Phe His Lys
290 295 300

Arg Arg Lys Pro Leu Val Pro Gln Arg Ile Leu Asn Thr Gly Arg Lys
305 310 315 320

Lys Ser Thr Lys Asp Cys Leu Pro Ser Pro Arg Gly Leu His Ser Phe
325 330 335

Ala

<210> 13

< 211> 903

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 13

atgttaagca tagtgaagc ccttctcatt tttatagcag ttagtgaatc agtactggg	60
gttttaggga atggatttat tggacttgta aactgtatgg actgtgtgaa gaacaaaaag	120
ttttctatga ttggcttcat cttcacccgc ttagctactt ccagaatttg tctgatattg	180
atagtaaatgg cagatggatt tataaagata ttctctocag atatgtactc ttctgggcac	240
ctaattgatt atattagtta cttatggata attatcaatc aatcaaacat ctggtttgcc	300
accagcctca gcaccttcta cttcctgaag atagcaaatt ttccaccac caatgtttctc	360
tgggtgaagg gtagaatcaa ttgggttctt ccccttctga tgggacccct gtttatttca	420
tggctcttta cgttccctca aattgtgaag attcttagcg acagtaaagt ggggaatgga	480
aacgcaacct ggcagctcaa catgccgaag agtgagttct taactaagca gattttgggc	540
aacataggag tccttctcct cttcacgcta ttcttgatta catgtttcct gttaatcatt	600
tccctttgga gacacagcag gccgatgcaa ttgaatgtca ctggattcca agacccagc	660
acagaagcgc atatgaaagc catgaaagtt ttgatattct tcatcatcct ctttatcttg	720
cattttatag gcctggccat agaaatagca tgcttcacaa tgccagaaaa aaaattgctg	780
tttatttttg gtatgacgac cacagtcttg taccctggg gtcactcatt tatcctcatt	840
ctcgaaaca gcaagctaaa gcaagcctct ctgagagcac tgcagcaggt caagtgtgt	900
taa	903

<210> 14

< 211> 300

10 < 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 14

ES 2 797 547 T3

Met	Leu	Ser	Ile	Val	Glu	Gly	Leu	Leu	Ile	Phe	Ile	Ala	Val	Ser	Glu	1	5	10	15
Ser	Val	Leu	Gly	Val	Leu	Gly	Asn	Gly	Phe	Ile	Gly	Leu	Val	Asn	Cys	20	25	30	
Met	Asp	Cys	Val	Lys	Asn	Lys	Lys	Phe	Ser	Met	Ile	Gly	Phe	Ile	Phe	35	40	45	
Thr	Gly	Leu	Ala	Thr	Ser	Arg	Ile	Cys	Leu	Ile	Leu	Ile	Val	Met	Ala	50	55	60	
Asp	Gly	Phe	Ile	Lys	Ile	Phe	Ser	Pro	Asp	Met	Tyr	Ser	Ser	Gly	His	65	70	75	80
Leu	Ile	Asp	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Leu	Trp	Ile	Ile	Ile	Asn	Gln	Ser	Asn	85	90	95	
Ile	Trp	Phe	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Thr	Phe	Tyr	Phe	Leu	Lys	Ile	Ala	100	105	110	
Asn	Phe	Ser	His	His	Met	Phe	Leu	Trp	Leu	Lys	Gly	Arg	Ile	Asn	Trp	115	120	125	
Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Met	Gly	Ser	Leu	Phe	Ile	Ser	Trp	Leu	Phe	Thr	130	135	140	
Phe	Pro	Gln	Ile	Val	Lys	Ile	Leu	Ser	Asp	Ser	Lys	Val	Gly	Asn	Gly	145	150	155	160
Asn	Ala	Thr	Trp	Gln	Leu	Asn	Met	Pro	Lys	Ser	Glu	Phe	Leu	Thr	Lys	165	170	175	
Gln	Ile	Leu	Val	Asn	Ile	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Phe	Thr	Leu	Phe	Leu	180	185	190	
Ile	Thr	Cys	Phe	Leu	Leu	Ile	Ile	Ser	Leu	Trp	Arg	His	Ser	Arg	Arg	195	200	205	
Met	Gln	Leu	Asn	Val	Thr	Gly	Phe	Gln	Asp	Pro	Ser	Thr	Glu	Ala	His	210	215	220	
Met	Lys	Ala	Met	Lys	Val	Leu	Ile	Ser	Phe	Ile	Ile	Leu	Phe	Ile	Leu	225	230	235	240

ES 2 797 547 T3

His Phe Ile Gly Leu Ala Ile Glu Ile Ala Cys Phe Thr Met Pro Glu
245 250 255

Lys Lys Leu Leu Phe Ile Phe Gly Met Thr Thr Thr Val Leu Tyr Pro
260 265 270

Trp Gly His Ser Phe Ile Leu Ile Leu Gly Asn Ser Lys Leu Lys Gln
275 280 285

Ala Ser Leu Arg Ala Leu Gln Gln Val Lys Cys Cys
290 295 300

<210> 15

< 211> 930

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 15
atggcaagcg tattgaagaa tgtatttatg atactgtttg ctggagaatt cataatgggg 60
atgttgaggaa atggattcat tatattgggt aactgtattg actggatcag gaactggaaa 120
ttcttcgttaa ttgactttat tattacctgc ctagctatct ccagaatagt tctgtttgtgc 180
ataataatct taggcatagg ttttagatgta ccttgtgaag aaatatggaa caagaataat 240
caactaataa gggttgaaat cctctggaca ggatccaatt atttctgcat aacctgtacc 300
acctgcctca gtgtcttcta tttcttcaag atagccaact tttccaacct tcttttcctc 360
tggtataaat ggagaattca caaagtgcct ctcacgattg tactggccgc agtcttctct 420
ttctgcttgt ctcttccctt taaggataga gtgttcacga gtctgatcaa aaacaaggta 480
aacgcggaaa gaaattggac agtgagtttc acaacgagaa catatgagtt atttttgtct 540
catatgctcc tgaacataat gtccatcatc ccctttgcag tgtctctggc ttcctttgtc 600
cttttgatct gttccttatg gagccacacc aggcagatga agggcagagg tggggatcct 660
accacaaaag ttcacgtgag agccatgaag gctatgattt cattcctact cttcttcttt 720
atgtactatt tgagcactat tatgatgaat ttggcctacg tcatcctaga tagtttggtg 780
gcaaagattt ttgctaatac actagtatct ttatatccat ctggccatac atttcttctg 840
attttatgga ccagcaaat gaaacaggct tctctctgtg tcctgaagaa gctgaagtgc 900
ctgcatctaa ggaaaccac acgcccataa 930

<210> 16

< 211> 309

< 212> PRT

10 < 213> Felis catus

<400> 16

Met Ala Ser Val Leu Lys Asn Val Phe Met Ile Leu Phe Ala Gly Glu

ES 2 797 547 T3

1	5	10	15
Phe Ile Met Gly Ile Leu Gly Asn Gly Phe Ile Ile Leu Val Asn Cys	20	25	30
Ile Asp Trp Ile Arg Asn Trp Lys Phe Phe Val Ile Asp Phe Ile Ile	35	40	45
Thr Cys Leu Ala Ile Ser Arg Ile Val Leu Leu Cys Ile Ile Ile Leu	50	55	60
Gly Ile Gly Leu Asp Val Pro Cys Glu Glu Ile Trp Asn Lys Asn Asn	65	70	75
Gln Leu Ile Arg Phe Glu Ile Leu Trp Thr Gly Ser Asn Tyr Phe Cys	85	90	95
Ile Thr Cys Thr Thr Cys Leu Ser Val Phe Tyr Phe Phe Lys Ile Ala	100	105	110
Asn Phe Ser Asn Pro Leu Phe Leu Trp Ile Lys Trp Arg Ile His Lys	115	120	125
Val Leu Leu Thr Ile Val Leu Ala Ala Val Phe Ser Phe Cys Leu Ser	130	135	140
Leu Pro Phe Lys Asp Thr Val Phe Thr Ser Leu Ile Lys Asn Lys Val	145	150	155
Asn Ala Glu Arg Asn Trp Thr Val Ser Phe Thr Thr Arg Thr Tyr Glu	165	170	175
Leu Phe Leu Ser His Met Leu Leu Asn Ile Met Phe Ile Ile Pro Phe	180	185	190
Ala Val Ser Leu Ala Ser Phe Val Leu Leu Ile Cys Ser Leu Trp Ser	195	200	205
His Thr Arg Gln Met Lys Gly Arg Gly Gly Asp Pro Thr Thr Lys Val	210	215	220
His Val Arg Ala Met Lys Ala Met Ile Ser Phe Leu Leu Phe Phe Phe	225	230	235
Met Tyr Tyr Leu Ser Thr Ile Met Met Asn Leu Ala Tyr Val Ile Leu	245	250	255

ES 2 797 547 T3

Asp Ser Leu Val Ala Lys Ile Phe Ala Asn Thr Leu Val Phe Leu Tyr
260 265 270

Pro Ser Gly His Thr Phe Leu Leu Ile Leu Trp Thr Ser Lys Leu Lys
275 280 285

Gln Ala Ser Leu Cys Val Leu Lys Lys Leu Lys Cys Leu His Leu Arg
290 295 300

Lys Pro Thr Arg Pro
305

<210> 17

< 211> 1005

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 17

atgttggtctc tgactcctgt cataactgtg tcctatgaag tcaagagtgc atttctattc	60
ctttcaatcc tggaatttac agtgggggtc ctggccaatg ccttcatttt cctgggtgaat	120
ttttgggacg tggtgaggaa gcagccactg agcaactgtg atcttattct tctgagtctc	180
agcctcaccg ggcttttctc gcacgggctg ctgtttctgr atgccctcca gcttacatac	240
ttccagagga tgaagatcc gctgagcctc agctaccaga ccatcatcat gctctggatg	300
atcacaaaacc aagttgggct gtggctcacc acctgcctca gtcttctcta ctgctccaag	360
attgcccgtt tctctcacac cctcctgcac tgtgtggcaa gctgggtctc ccggaaggtc	420
ccccagatgc tcctgggtgc aatgcttttc tcttgatatct gcaccgccat ctgtttgggg	480
gactttttta gtagatctgg cttcacatc acaactatgc tattcgtgaa taatacagaa	540
ttcaatttgc aaattgcaaa actcagtttc tatcactcct tcactctctg cacactggcg	600
tccatcccgt cgttggttatt ttttctgatt tcttctgggg tgcctgattgt ctccctgggg	660
aggcacatga ggacaatgag ggccaaaacc aaagactccc acgaccccag cctggaagcc	720
catatcaaag ccctccgac tcttgctctc tttctctgcc tctatgtggt gtcattctgt	780
gctgccctcg ttccagtgc ttactgatg ctgtggcaca acaagatcgg ggtaatgatc	840
tgtgtgggga tcctagcagc ttgtccctcg atacatgcag caatcctgat ctcaggcaat	900
gccaagctga ggagagctgt ggagaccatt ctactctggg ttcagaacag cctaaagata	960
ggggcagacc acaaggcaga tgccaggact ccaggcctat gttga	1005

<210> 18

< 211> 334

10 < 212> PR

< 213> Felis catus

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> (74)..(74)

ES 2 797 547 T3

< 223> X=D o N

<400> 18

Met Leu Ala Leu Thr Pro Val Ile Thr Val Ser Tyr Glu Val Lys Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Phe Leu Ser Ile Leu Glu Phe Thr Val Gly Val Leu Ala
20 25 30

Asn Ala Phe Ile Phe Leu Val Asn Phe Trp Asp Val Val Arg Lys Gln
35 40 45

Pro Leu Ser Asn Cys Asp Leu Ile Leu Leu Ser Leu Ser Leu Thr Arg
50 55 60

Leu Phe Leu His Gly Leu Leu Phe Leu Xaa Ala Leu Gln Leu Thr Tyr
65 70 75 80

Phe Gln Arg Met Lys Asp Pro Leu Ser Leu Ser Tyr Gln Thr Ile Ile
85 90 95

Met Leu Trp Met Ile Thr Asn Gln Val Gly Leu Trp Leu Thr Thr Cys
100 105 110

Leu Ser Leu Leu Tyr Cys Ser Lys Ile Ala Arg Phe Ser His Thr Leu
115 120 125

Leu His Cys Val Ala Ser Trp Val Ser Arg Lys Val Pro Gln Met Leu
130 135 140

Leu Gly Ala Met Leu Phe Ser Cys Ile Cys Thr Ala Ile Cys Leu Gly
145 150 155 160

Asp Phe Phe Ser Arg Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Met Leu Phe Val
165 170 175

Asn Asn Thr Glu Phe Asn Leu Gln Ile Ala Lys Leu Ser Phe Tyr His
180 185 190

Ser Phe Ile Phe Cys Thr Leu Ala Ser Ile Pro Ser Leu Leu Phe Phe
195 200 205

Leu Ile Ser Ser Gly Val Leu Ile Val Ser Leu Gly Arg His Met Arg
210 215 220

ES 2 797 547 T3

Thr Met Arg Ala Lys Thr Lys Asp Ser His Asp Pro Ser Leu Glu Ala
225 230 235 240

His Ile Lys Ala Leu Arg Ser Leu Val Ser Phe Leu Cys Leu Tyr Val
245 250 255

Val Ser Phe Cys Ala Ala Leu Val Ser Val Pro Leu Leu Met Leu Trp
260 265 270

His Asn Lys Ile Gly Val Met Ile Cys Val Gly Ile Leu Ala Ala Cys
275 280 285

Pro Ser Ile His Ala Ala Ile Leu Ile Ser Gly Asn Ala Lys Leu Arg
290 295 300

Arg Ala Val Glu Thr Ile Leu Leu Trp Val Gln Asn Ser Leu Lys Ile
305 310 315 320

Gly Ala Asp His Lys Ala Asp Ala Arg Thr Pro Gly Leu Cys
325 330

<210> 19

< 211> 969

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 19

atgttagccg gactggataa aatctttctt acgctgtcaa cggcagaatt cgtaattgga	60
atgtcgggga atgtgttcgt tggactgggtg aactgctctg aatggatcaa gaaccaaaaa	120
atctcttttg ttgacttcat cctcacctgc ttggctctct cccgaatcac tcagctgctg	180
gtgtcactgt ggcaatcatt cgtaatgaca ctatctccgc ctttctattc cacttgga	240
tcagcaaaac ttattacttt gctttggaga ataacgaatc actggactac ctggtttacc	300
acctgcctga gcattttcta cctccttaaa atagctcact tctccactc tttcttctc	360
tggctgaagt ggagaacgaa cagagtgggt cttgccattc ttgtcctttc tttgcccttt	420
ctgctgtttg acttcctggt gctagaatca ttgaatgatt tcttcttaaa cgtctatgtg	480
atggatgaaa gtaatctgac attacatata aatgactgta aaagccttta tattaaaacc	540
ctgattcttc ttagtttttc ctataccatt cctattgttc tgtccctgac ctactggtc	600
ctattgtttc tgtccttggt aagacacatc agaaatttgc agctcaacgt catgggctcc	660
ggggacgcca gcacacaggc ccataagggg gccattaaaa tggttatgtc tttcctcctc	720
ctcttcacgg ttcatTTTTT ttccatccaa ttgacaaact ggatgctttt gatatttttg	780
aacaacaagt tcacaaagtt tatcatgttg gccatatatg tcttccctc aggccactcg	840
ttaattttga tctgggaaa cagcaaatc agacagacag ccttgaaggt actgcggcat	900
cttaaaaagca ccttgaaaag agaaaaaaca gtttcgtctt tacagataga cgttccaggg	960
tctttctaa	969

<210> 20

ES 2 797 547 T3

< 211> 322

< 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 20

Met Leu Ala Gly Leu Asp Lys Ile Phe Leu Thr Leu Ser Thr Ala Glu
1 5 10 15

Phe Val Ile Gly Met Ser Gly Asn Val Phe Val Gly Leu Val Asn Cys
20 25 30

Ser Glu Trp Ile Lys Asn Gln Lys Ile Ser Phe Val Asp Phe Ile Leu
35 40 45

Thr Cys Leu Ala Leu Ser Arg Ile Thr Gln Leu Leu Val Ser Leu Trp
50 55 60

Gln Ser Phe Val Met Thr Leu Ser Pro Pro Phe Tyr Ser Thr Trp Lys
65 70 75 80

Ser Ala Lys Leu Ile Thr Leu Leu Trp Arg Ile Thr Asn His Trp Thr
85 90 95

Thr Trp Phe Thr Thr Cys Leu Ser Ile Phe Tyr Leu Leu Lys Ile Ala
100 105 110

His Phe Ser His Ser Phe Phe Leu Trp Leu Lys Trp Arg Thr Asn Arg
115 120 125

Val Val Leu Ala Ile Leu Val Leu Ser Leu Pro Phe Leu Leu Phe Asp
130 135 140

Phe Leu Val Leu Glu Ser Leu Asn Asp Phe Phe Leu Asn Val Tyr Val
145 150 155 160

Met Asp Glu Ser Asn Leu Thr Leu His Thr Asn Asp Cys Lys Ser Leu
165 170 175

Tyr Ile Lys Thr Leu Ile Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Thr Ile Pro Ile
180 185 190

Val Leu Ser Leu Thr Ser Leu Val Leu Leu Phe Leu Ser Leu Val Arg
195 200 205

5

ES 2 797 547 T3

His Ile Arg Asn Leu Gln Leu Asn Val Met Gly Ser Gly Asp Ala Ser
210 215 220

Thr Gln Ala His Lys Gly Ala Ile Lys Met Val Met Ser Phe Leu Leu
225 230 235 240

Leu Phe Thr Val His Phe Phe Ser Ile Gln Leu Thr Asn Trp Met Leu
245 250 255

Leu Ile Phe Trp Asn Asn Lys Phe Thr Lys Phe Ile Met Leu Ala Ile
260 265 270

Tyr Val Phe Pro Ser Gly His Ser Leu Ile Leu Ile Leu Gly Asn Ser
275 280 285

Lys Leu Arg Gln Thr Ala Leu Lys Val Leu Arg His Leu Lys Ser Thr
290 295 300

Leu Lys Arg Glu Lys Thr Val Ser Ser Leu Gln Ile Asp Val Pro Gly
305 310 315 320

Ser Phe

<210> 21

< 211> 900

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 21

atggttaaccg cgctaccgag cattttttcc atcgtggtaa taatagaatt tctcctagga	60
aattttgcca atggcttcat agcactgggtg aacttcattg actggaccaa gagacaaaag	120
atctcctcag ttgatcacat tctcactgct ctggctgtct ccagaattgg tttgctctgg	180
gtaatatataa taaattggta tgcaactttg ttcagtccag atttctatag cttagaagta	240
agaattatatt ttcaaactgc ctggacagta agcaatcatt ttagcatctg gctggctact	300
agcctcagca tattttatatt gttaaaaata gccaaacttct ccagccttat ttttcttcgc	360
ctcaagtggg gagttaaag catagtctct gtgattctgt tggggctcctt gttctttttg	420
gtttgtcatg ttgtggcggg gagcgtatgt gagaaagtgc agactgacgt atatgaagga	480
aacggcacta ggaagaccaa attgaggagc attttacagc tttcaaatat gactatatcc	540
acactagcaa acttcatacc ctttggtatg tccctgacgt cttttgtgct gttgatcttt	600
tccctctgga aacatctcaa gaggatgcag ctctgtgata agggatctca agatcccagc	660
accaaggtcc acataagagc catgcagacc gtggtctcct ttctcttgtt ctttgccggg	720
tacttcttta ctctgacgat cacaatttgg agttctaatt ggccgcagaa cgagttcggc	780
ttcctccttt gccaggttat tggaatccta taccctcaa tccactcgtt gatgctgatt	840
cggggaaaca agaagctaag acaggccttt ctgtcatttc tgtggcagct gaagtgetga	900

<210> 22

ES 2 797 547 T3

< 211> 299

< 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 22

Met Val Thr Ala Leu Pro Ser Ile Phe Ser Ile Val Val Ile Ile Glu
1 5 10 15

Phe Leu Leu Gly Asn Phe Ala Asn Gly Phe Ile Ala Leu Val Asn Phe
20 25 30

Ile Asp Trp Thr Lys Arg Gln Lys Ile Ser Ser Val Asp His Ile Leu
35 40 45

Thr Ala Leu Ala Val Ser Arg Ile Gly Leu Leu Trp Val Ile Leu Ile
50 55 60

Asn Trp Tyr Ala Thr Leu Phe Ser Pro Asp Phe Tyr Ser Leu Glu Val
65 70 75 80

Arg Ile Ile Phe Gln Thr Ala Trp Thr Val Ser Asn His Phe Ser Ile
85 90 95

Trp Leu Ala Thr Ser Leu Ser Ile Phe Tyr Leu Phe Lys Ile Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Ser Leu Ile Phe Leu Arg Leu Lys Trp Arg Val Lys Ser Ile
115 120 125

Val Leu Val Ile Leu Leu Gly Ser Leu Phe Phe Leu Val Cys His Val
130 135 140

Val Ala Val Ser Val Cys Glu Lys Val Gln Thr Asp Val Tyr Glu Gly
145 150 155 160

Asn Gly Thr Arg Lys Thr Lys Leu Arg Asp Ile Leu Gln Leu Ser Asn
165 170 175

Met Thr Ile Phe Thr Leu Ala Asn Phe Ile Pro Phe Gly Met Ser Leu
180 185 190

5

ES 2 797 547 T3

Thr Ser Phe Val Leu Leu Ile Phe Ser Leu Trp Lys His Leu Lys Arg
195 200 205

Met Gln Leu Cys Asp Lys Gly Ser Gln Asp Pro Ser Thr Lys Val His
210 215 220

Ile Arg Ala Met Gln Thr Val Val Ser Phe Leu Leu Phe Phe Ala Gly
225 230 235 240

Tyr Phe Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ile Trp Ser Ser Asn Trp Pro Gln
245 250 255

Asn Glu Phe Gly Phe Leu Leu Cys Gln Val Ile Gly Ile Leu Tyr Pro
260 265 270

Ser Ile His Ser Leu Met Leu Ile Arg Gly Asn Lys Lys Leu Arg Gln
275 280 285

Ala Phe Leu Ser Phe Leu Trp Gln Leu Lys Cys
290 295

<210> 23

< 211> 927

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 23

atggttaagcg cgctaccaag cattttttcc attgcggttaa taatagaatt tctcctagga	60
aattttgcc aatggttcat agcactggtg aacttcattg actggaccaa gagacaaaag	120
atctcctcag ttgatcacat tctcgtgct ctggctgtct ccagaattgg tttgctctgg	180
gtaatgataa taaattggta tgcaacttgg ttcatgtocag atttcaagag cttagaagta	240
agaattattt ttcaaactgc ctggacagta agcaatcatt ttagcatctg gctggctact	300
agcctcagca tattttatgt gttcaaaaata gccaaacttct ccagccttat tttccttcgc	360
ctcaagtgga gagttaaaag cgtcgtgctt gtgatgctgc tgggggtcttt gttcttattg	420
ttttctcatg tggcggcagt gagcatatat gagaaagtgc agactaaggc atatgaaggg	480
aatgtcactt ggaggaccaa atggacgggc atggcacacc tctcaaatat gactgtattc	540
acactagcaa acttcatacc ctttgctacg tccctgacgt cttttgtgct gttgatcttt	600
tccctctgga gacatctcaa gcggatgcag ctctgtggca agggatccca agatcccagc	660
accaaggtcc acataagagc catgcagacg gtggtctcct ttctcttggt ctttgccggt	720
tacgtttctga atctaattgt tacagtttgg agttttaacg ggctgcagaa ggaactgttc	780
atgttttgcc aggtacttgc cttcgtgtat ctttcgatcc actcgtgat gttgatttgg	840
ggaaacaaga agctaaaaca ggcctttctg tctgttttat accaggagaa gtactggctg	900
aaagaacaga aacactcaac tccatag	927

<210> 24

10 < 211> 308

ES 2 797 547 T3

< 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 24

```

Met Val Ser Ala Leu Pro Ser Ile Phe Ser Ile Ala Val Ile Ile Glu
1          5          10          15

Phe Leu Leu Gly Asn Phe Ala Asn Gly Phe Ile Ala Leu Val Asn Phe
20          25          30

Ile Asp Trp Thr Lys Arg Gln Lys Ile Ser Ser Val Asp His Ile Leu
35          40          45

Ala Ala Leu Ala Val Ser Arg Ile Gly Leu Leu Trp Val Met Ile Ile
50          55          60

Asn Trp Tyr Ala Thr Trp Phe Ser Pro Asp Phe Lys Ser Leu Glu Val
65          70          75          80

Arg Ile Ile Phe Gln Thr Ala Trp Thr Val Ser Asn His Phe Ser Ile
85          90          95

Trp Leu Ala Thr Ser Leu Ser Ile Phe Tyr Leu Phe Lys Ile Ala Asn
100         105         110

Phe Ser Ser Leu Ile Phe Leu Arg Leu Lys Trp Arg Val Lys Ser Val
115         120         125

Val Leu Val Met Leu Leu Gly Ser Leu Phe Leu Leu Phe Ser His Val
130         135         140

Ala Ala Val Ser Ile Tyr Glu Lys Val Gln Thr Lys Ala Tyr Glu Gly
145         150         155         160

Asn Val Thr Trp Arg Thr Lys Trp Thr Gly Met Ala His Leu Ser Asn
165         170         175

Met Thr Val Phe Thr Leu Ala Asn Phe Ile Pro Phe Ala Thr Ser Leu
180         185         190

Thr Ser Phe Val Leu Leu Ile Phe Ser Leu Trp Arg His Leu Lys Arg
195         200         205

```

ES 2 797 547 T3

Met Gln Leu Cys Gly Lys Gly Ser Gln Asp Pro Ser Thr Lys Val His
210 215 220

Ile Arg Ala Met Gln Thr Val Val Ser Phe Leu Leu Phe Phe Ala Gly
225 230 235 240

Tyr Val Leu Asn Leu Ile Val Thr Val Trp Ser Phe Asn Gly Leu Gln
245 250 255

Lys Glu Leu Phe Met Phe Cys Gln Val Leu Ala Phe Val Tyr Pro Ser
260 265 270

Ile His Ser Leu Met Leu Ile Trp Gly Asn Lys Lys Leu Lys Gln Ala
275 280 285

Phe Leu Ser Val Leu Tyr Gln Glu Lys Tyr Trp Leu Lys Glu Gln Lys
290 295 300

His Ser Thr Pro
305

<210> 25

< 211> 939

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 25

atgccatctg gaatcgaaaa tacttttctg acagccgctg taggaacatt catgattgga	60
atgttgaggga atggtttcat cgcactcgtc aactgcattg actgggtgaa gcatcgaaag	120
ctctcgccag ctgactgcat cctcaccagc ctggctgtct ccagaatcat tcttctttgg	180
atgatactat tcgatttgct tgtaatggtg ttttgccac atctatataa cattgagaaa	240
ctagctaccg ctgttaatat ctgttgaca ctgaccaatc acctagctac ctggtttgcc	300
acctgcctga gtgttttcta tttctttagg atagccaatt tctcccaccg ctatttcacc	360
tggctgaggc ggagaattag caggggtgctc cctgtgcttc ctctggggtc tttattctta	420
ctggttttca actacaaatt attagttgga tttctgac tctgggctac catctaccac	480
aactatgaaa gaaactcaac tcggccccta gatgtaagta aaactgggta tcttaacagc	540
ttggttattc tcagtttcat ctacttaatc cccttccttc tgtccctgac ctactgctc	600
cttttatttc tctccttgat gagacatacc aggaacgtgc aactgaactc tagctcgagg	660
gacttcagca cggaggccca taaaagggcc atgaaaatgg tgatatcttt cctcctcctc	720
tccacggttc attttttttc catccagtta acaggttgga ttttcctttt actgaagaaa	780
catcatgcca acttgacggt gacgttgaca tcggtctttt ttccttcagg ccactcattt	840
atcctcattt ttggaaacag caagctgaga caaactgctt taggactact gtggcatctc	900
aattgccacc tgaaaatggt gaaaccttta gcttcatag	939

<210> 26

10 < 211> 312

ES 2 797 547 T3

< 212> PRT

< 213> Felis catus

<400> 26

Met Pro Ser Gly Ile Glu Asn Thr Phe Leu Thr Ala Ala Val Gly Thr
1 5 10 15

Phe Met Ile Gly Met Leu Gly Asn Gly Phe Ile Ala Leu Val Asn Cys
20 25 30

Ile Asp Trp Val Lys His Arg Lys Leu Ser Pro Ala Asp Cys Ile Leu
35 40 45

Thr Ser Leu Ala Val Ser Arg Ile Ile Leu Leu Trp Met Ile Leu Phe
50 55 60

Asp Leu Leu Val Met Val Phe Trp Pro His Leu Tyr Asn Ile Glu Lys
65 70 75 80

Leu Ala Thr Ala Val Asn Ile Cys Trp Thr Leu Thr Asn His Leu Ala
85 90 95

Thr Trp Phe Ala Thr Cys Leu Ser Val Phe Tyr Phe Phe Arg Ile Ala
100 105 110

Asn Phe Ser His Arg Tyr Phe Thr Trp Leu Arg Arg Arg Ile Ser Arg
115 120 125

Val Leu Pro Val Leu Pro Leu Gly Ser Leu Phe Leu Leu Val Phe Asn
130 135 140

Tyr Lys Leu Leu Val Gly Phe Ser Asp Leu Trp Ala Thr Ile Tyr His
145 150 155 160

Asn Tyr Glu Arg Asn Ser Thr Arg Pro Leu Asp Val Ser Lys Thr Gly
165 170 175

Tyr Leu Asn Ser Leu Val Ile Leu Ser Phe Ile Tyr Leu Ile Pro Phe
180 185 190

Leu Leu Ser Leu Thr Ser Leu Leu Leu Leu Phe Leu Ser Leu Met Arg
195 200 205

ES 2 797 547 T3

His Thr Arg Asn Val Gln Leu Asn Ser Ser Ser Arg Asp Phe Ser Thr
210 215 220

Glu Ala His Lys Arg Ala Met Lys Met Val Ile Ser Phe Leu Leu Leu
225 230 235 240

Ser Thr Val His Phe Phe Ser Ile Gln Leu Thr Gly Trp Ile Phe Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Lys His His Ala Asn Leu Thr Val Thr Leu Thr Ser Ala
260 265 270

Leu Phe Pro Ser Gly His Ser Phe Ile Leu Ile Phe Gly Asn Ser Lys
275 280 285

Leu Arg Gln Thr Ala Leu Gly Leu Leu Trp His Leu Asn Cys His Leu
290 295 300

Lys Met Val Lys Pro Leu Ala Ser
305 310

<210> 27

< 211> 299

< 212> PRT

5 < 213> Homo sapiens

<400> 27

Met Leu Arg Leu Phe Tyr Phe Ser Ala Ile Ile Ala Ser Val Ile Leu
1 5 10 15

Asn Phe Val Gly Ile Ile Met Asn Leu Phe Ile Thr Val Val Asn Cys
20 25 30

Lys Thr Trp Val Lys Ser His Arg Ile Ser Ser Ser Asp Arg Ile Leu
35 40 45

Phe Ser Leu Gly Ile Thr Arg Phe Leu Met Leu Gly Leu Phe Leu Val
50 55 60

Asn Thr Ile Tyr Phe Val Ser Ser Asn Thr Glu Arg Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80

Ser Ala Phe Phe Val Leu Cys Phe Met Phe Leu Asp Ser Ser Ser Val
85 90 95

Trp Phe Val Thr Leu Leu Asn Ile Leu Tyr Cys Val Lys Ile Thr Asn
100 105 110

ES 2 797 547 T3

Phe Gln His Ser Val Phe Leu Leu Leu Lys Arg Asn Ile Ser Pro Lys
115 120 125

Ile Pro Arg Leu Leu Leu Ala Cys Val Leu Ile Ser Ala Phe Thr Thr
130 135 140

Cys Leu Tyr Ile Thr Leu Ser Gln Ala Ser Pro Phe Pro Glu Leu Val
145 150 155 160

Thr Thr Arg Asn Asn Thr Ser Phe Asn Ile Ser Glu Gly Ile Leu Ser
165 170 175

Leu Val Val Ser Leu Val Leu Ser Ser Ser Leu Gln Phe Ile Ile Asn
180 185 190

Val Thr Ser Ala Ser Leu Leu Ile His Ser Leu Arg Arg His Ile Gln
195 200 205

Lys Met Gln Lys Asn Ala Thr Gly Phe Trp Asn Pro Gln Thr Glu Ala
210 215 220

His Val Gly Ala Met Lys Leu Met Val Tyr Phe Leu Ile Leu Tyr Ile
225 230 235 240

Pro Tyr Ser Val Ala Thr Leu Val Gln Tyr Leu Pro Phe Tyr Ala Gly
245 250 255

Met Asp Met Gly Thr Lys Ser Ile Cys Leu Ile Phe Ala Thr Leu Tyr
260 265 270

Ser Pro Gly His Ser Val Leu Ile Ile Ile Thr His Pro Lys Leu Lys
275 280 285

Thr Thr Ala Lys Lys Ile Leu Cys Phe Lys Lys
290 295

<210> 28

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 28

Met Pro Ser Ala Ile Glu Ala Ile Tyr Ile Ile Leu Ile Ala Gly Glu
1 5 10 15

Leu Thr Ile Gly Ile Trp Gly Asn Gly Phe Ile Val Leu Val Asn Cys
20 25 30

ES 2 797 547 T3

Ile Asp Trp Leu Lys Arg Arg Asp Ile Ser Leu Ile Asp Ile Ile Leu
35 40 45

Ile Ser Leu Ala Ile Ser Arg Ile Cys Leu Leu Cys Val Ile Ser Leu
50 55 60

Asp Gly Phe Phe Met Leu Leu Phe Pro Gly Thr Tyr Gly Asn Ser Val
65 70 75 80

Leu Val Ser Ile Val Asn Val Val Trp Thr Phe Ala Asn Asn Ser Ser
85 90 95

Leu Trp Phe Thr Ser Cys Leu Ser Ile Phe Tyr Leu Leu Lys Ile Ala
100 105 110

Asn Ile Ser His Pro Phe Phe Phe Trp Leu Lys Leu Lys Ile Asn Lys
115 120 125

Val Met Leu Ala Ile Leu Leu Gly Ser Phe Leu Ile Ser Leu Ile Ile
130 135 140

Ser Val Pro Lys Asn Asp Asp Met Trp Tyr His Leu Phe Lys Val Ser
145 150 155 160

His Glu Glu Asn Ile Thr Trp Lys Phe Lys Val Ser Lys Ile Pro Gly
165 170 175

Thr Phe Lys Gln Leu Thr Leu Asn Leu Gly Val Met Val Pro Phe Ile
180 185 190

Leu Cys Leu Ile Ser Phe Phe Leu Leu Phe Ser Leu Val Arg His
195 200 205

Thr Lys Gln Ile Arg Leu His Ala Thr Gly Phe Arg Asp Pro Ser Thr
210 215 220

Glu Ala His Met Arg Ala Ile Lys Ala Val Ile Ile Phe Leu Leu Leu
225 230 235 240

Leu Ile Val Tyr Tyr Pro Val Phe Leu Val Met Thr Ser Ser Ala Leu
245 250 255

Ile Pro Gln Gly Lys Leu Val Leu Met Ile Gly Asp Ile Val Thr Val
260 265 270

Ile Phe Pro Ser Ser His Ser Phe Ile Leu Ile Met Gly Asn Ser Lys
275 280 285

Leu Arg Glu Ala Phe Leu Lys Met Leu Arg Phe Val Lys Cys Phe Leu
290 295 300

Arg Arg Arg Lys Pro Phe Val Pro
305 310

<210> 29

<211> 307

ES 2 797 547 T3

< 212> PRT

< 213> Homo sapiens

<400> 29

Met Leu Arg Val Val Glu Gly Ile Phe Ile Phe Val Val Val Ser Glu
1 5 10 15

Ser Val Phe Gly Val Leu Gly Asn Gly Phe Ile Gly Leu Val Asn Cys
20 25 30

Ile Asp Cys Ala Lys Asn Lys Leu Ser Thr Ile Gly Phe Ile Leu Thr
35 40 45

Gly Leu Ala Ile Ser Arg Ile Phe Leu Ile Trp Ile Ile Ile Thr Asp
50 55 60

Gly Phe Ile Gln Ile Phe Ser Pro Asn Ile Tyr Ala Ser Gly Asn Leu
65 70 75 80

Ile Glu Tyr Ile Ser Tyr Phe Trp Val Ile Gly Asn Gln Ser Ser Met
85 90 95

Trp Phe Ala Thr Ser Leu Ser Ile Phe Tyr Phe Leu Lys Ile Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Asn Tyr Ile Phe Leu Trp Leu Lys Ser Arg Thr Asn Met Val
115 120 125

Leu Pro Phe Met Ile Val Phe Leu Leu Ile Ser Ser Leu Leu Asn Phe
130 135 140

Ala Tyr Ile Ala Lys Ile Leu Asn Asp Tyr Lys Thr Lys Asn Asp Thr
145 150 155 160

Val Trp Asp Leu Asn Met Tyr Lys Ser Glu Tyr Phe Ile Lys Gln Ile
165 170 175

Leu Leu Asn Leu Gly Val Ile Phe Phe Phe Thr Leu Ser Leu Ile Thr
180 185 190

ES 2 797 547 T3

Cys Ile Phe Leu Ile Ile Ser Leu Trp Arg His Asn Arg Gln Met Gln
195 200 205

Ser Asn Val Thr Gly Leu Arg Asp Ser Asn Thr Glu Ala His Val Lys
210 215 220

Ala Met Lys Val Leu Ile Ser Phe Ile Ile Leu Phe Ile Leu Tyr Phe
225 230 235 240

Ile Gly Met Ala Ile Glu Ile Ser Cys Phe Thr Val Arg Glu Asn Lys
245 250 255

Leu Leu Leu Met Phe Gly Met Thr Thr Thr Ala Ile Tyr Pro Trp Gly
260 265 270

His Ser Phe Ile Leu Ile Leu Gly Asn Ser Lys Leu Lys Gln Ala Ser
275 280 285

Leu Arg Val Leu Gln Gln Leu Lys Cys Cys Glu Lys Arg Lys Asn Leu
290 295 300

Arg Val Thr
305

<210> 30

< 211> 291

< 212> PRT

5 < 213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ile Pro Ile Gln Leu Thr Val Phe Phe Met Ile Ile Tyr Val Leu
1 5 10 15

Glu Ser Leu Thr Ile Ile Val Gln Ser Ser Leu Ile Val Ala Val Leu
20 25 30

Gly Arg Glu Trp Leu Gln Val Arg Arg Leu Met Pro Val Asp Met Ile
35 40 45

Leu Ile Ser Leu Gly Ile Ser Arg Phe Cys Leu Gln Trp Ala Ser Met
50 55 60

Leu Asn Asn Phe Cys Ser Tyr Phe Asn Leu Asn Tyr Val Leu Cys Asn
65 70 75 80

Leu Thr Ile Thr Trp Glu Phe Phe Asn Ile Leu Thr Phe Trp Leu Asn
85 90 95

ES 2 797 547 T3

Ser Leu Leu Thr Val Phe Tyr Cys Ile Lys Val Ser Ser Phe Thr His
100 105 110

His Ile Phe Leu Trp Leu Arg Trp Arg Ile Leu Arg Leu Phe Pro Trp
115 120 125

Ile Leu Leu Gly Ser Leu Met Ile Thr Cys Val Thr Ile Ile Pro Ser
130 135 140

Ala Ile Gly Asn Tyr Ile Gln Ile Gln Leu Leu Thr Met Glu His Leu
145 150 155 160

Pro Arg Asn Ser Thr Val Thr Asp Lys Leu Glu Asn Phe His Gln Tyr
165 170 175

Gln Phe Gln Ala His Thr Val Ala Leu Val Ile Pro Phe Ile Leu Phe
180 185 190

Leu Ala Ser Thr Ile Phe Leu Met Ala Ser Leu Thr Lys Gln Ile Gln
195 200 205

His His Ser Thr Gly His Cys Asn Pro Ser Met Lys Ala Arg Phe Thr
210 215 220

Ala Leu Arg Ser Leu Ala Val Leu Phe Ile Val Phe Thr Ser Tyr Phe
225 230 235 240

Leu Thr Ile Leu Ile Thr Ile Ile Gly Thr Leu Phe Asp Lys Arg Cys
245 250 255

Trp Leu Trp Val Trp Glu Ala Phe Val Tyr Ala Phe Ile Leu Met His
260 265 270

Ser Thr Ser Leu Met Leu Ser Ser Pro Thr Leu Lys Arg Ile Leu Lys
275 280 285

Gly Lys Cys
290

<210> 31

< 211> 333

< 212> PRT

5 < 213> Homo sapiens

<400> 31

Met Leu Thr Leu Thr Arg Ile Arg Thr Val Ser Tyr Glu Val Arg Ser
1 5 10 15

ES 2 797 547 T3

Thr Phe Leu Phe Ile Ser Val Leu Glu Phe Ala Val Gly Phe Leu Thr
 20 25 30
 Asn Ala Phe Val Phe Leu Val Asn Phe Trp Asp Val Val Lys Arg Gln
 35 40 45
 Ala Leu Ser Asn Ser Asp Cys Val Leu Leu Cys Leu Ser Ile Ser Arg
 50 55 60
 Leu Phe Leu His Gly Leu Leu Phe Leu Ser Ala Ile Gln Leu Thr His
 65 70 75 80
 Phe Gln Lys Leu Ser Glu Pro Leu Asn His Ser Tyr Gln Ala Ile Ile
 85 90 95
 Met Leu Trp Met Ile Ala Asn Gln Ala Asn Leu Trp Leu Ala Ala Cys
 100 105 110
 Leu Ser Leu Leu Tyr Cys Ser Lys Leu Ile Arg Phe Ser His Thr Phe
 115 120 125
 Leu Ile Cys Leu Ala Ser Trp Val Ser Arg Lys Ile Ser Gln Met Leu
 130 135 140
 Leu Gly Ile Ile Leu Cys Ser Cys Ile Cys Thr Val Leu Cys Val Trp
 145 150 155 160
 Cys Phe Phe Ser Arg Pro His Phe Thr Val Thr Thr Val Leu Phe Met
 165 170 175
 Asn Asn Asn Thr Arg Leu Asn Trp Gln Ile Lys Asp Leu Asn Leu Phe
 180 185 190
 Tyr Ser Phe Leu Phe Cys Tyr Leu Trp Ser Val Pro Pro Phe Leu Leu
 195 200 205
 Phe Leu Val Ser Ser Gly Met Leu Thr Val Ser Leu Gly Arg His Met
 210 215 220
 Arg Thr Met Lys Val Tyr Thr Arg Asn Ser Arg Asp Pro Ser Leu Glu
 225 230 235 240
 Ala His Ile Lys Ala Leu Lys Ser Leu Val Ser Phe Phe Cys Phe Phe
 245 250 255
 Val Ile Ser Ser Cys Val Ala Phe Ile Ser Val Pro Leu Leu Ile Leu
 260 265 270

ES 2 797 547 T3

Trp Arg Asp Lys Ile Gly Val Met Val Cys Val Gly Ile Met Ala Ala
275 280 285

Cys Pro Ser Gly His Ala Ala Ile Leu Ile Ser Gly Asn Ala Lys Leu
290 295 300

Arg Arg Ala Val Met Thr Ile Leu Leu Trp Ala Gln Ser Ser Leu Lys
305 310 315 320

Val Arg Ala Asp His Lys Ala Asp Ser Arg Thr Leu Cys
325 330

<210> 32

< 211> 22

< 212> ADN

5 < 213> Felis catus

<400> 32

tcatggtgga ggtgaaggat tg 22

<210> 33

< 211> 22

10 < 212> ADN

< 213> Felis catus

<400> 33

aggtatggca ggcacgtca gc 22

<210> 34

15 < 211> 23

< 212> ADN

< 213> Felis catus

<400> 34

caggaattgg cagaaggta gat 23

20 <210> 35

< 211> 24

< 212> ADN

< 213> Felis catus

<400> 35

25 ggagaaggaa attgccagaa agag 24

<210> 36

< 211> 25

< 212> ADN

< 213> Felis catus

30 <400> 36

	aaattgggca gagacaagag acagg	25
	<210> 37	
	< 211> 20	
	< 212> ADN	
5	< 213> Felis catus	
	<400> 37	
	cggcaccgga accacaagag	20
	<210> 38	
	< 211> 23	
10	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 38	
	ggggacaatt ggaaaaggaa acg	23
	<210> 39	
15	< 211> 23	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 39	
	ctcaaaggcc cacgaagtca gat	23
20	<210> 40	
	< 211> 24	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 40	
25	aggatcatga aaggaacgg gtct	24
	<210> 41	
	< 211> 24	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
30	<400> 41	
	gacaaagaga aagaggcaaa atcg	24
	<210> 42	
	< 211> 24	
	< 212> ADN	
35	< 213> Felis catus	
	<400> 42	

	ccgacaaaga gggcagaaaa agac	24
	<210> 43	
	< 211> 24	
	< 212> ADN	
5	< 213> Felis catus	
	<400> 43	
	gacctctcc ggctcagaag aagt	24
	<210> 44	
	< 211> 23	
10	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 44	
	gatatacgtt gggcgctcct act	23
	<210> 45	
15	< 211> 23	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 45	
	agtgaacccc ttacagtga tag	23
20	<210> 46	
	< 211> 24	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 46	
25	caagcagtgt gacagcagca ggta	24
	<210> 47	
	< 211> 24	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
30	<400> 47	
	ggagaggaag gaaagaaacg caca	24
	<210> 48	
	< 211> 21	
	< 212> ADN	
35	< 213> Felis catus	
	<400> 48	

	gaagtcctgg cttgtaatgt a	21
	<210> 49	
	< 211> 21	
	< 212> ADN	
5	< 213> Felis catus	
	<400> 49	
	caaaacaaac ttggggaact t	21
	<210> 50	
	< 211> 24	
10	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 50	
	acactggaat cgcaaagaaa cacg	24
	<210> 51	
15	< 211> 24	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 51	
	gactcctcaa gactcctcaa taag	24
20	<210> 52	
	< 211> 24	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 52	
25	gcacaaccag cgacatcaga catt	24
	<210> 53	
	< 211> 18	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
30	<400> 53	
	cccaggcgcc ccaaaga	18
	<210> 54< 211> 24	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
35	<400> 54	
	gcacaaccag cgacatcaga catt	24

	<210> 55	
	< 211> 23	
	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
5	<400> 55	
	ccggtgaggg tagattattt cca	23
	<210> 56	
	< 211> 20	
	< 212> ADN	
10	< 213> Felis catus	
	<400> 56	
	acccaggcgc cccagtatct	20
	<210> 57	
	< 211> 20	
15	< 212> ADN	
	< 213> Felis catus	
	<400> 57	
	gcttccggca tttttattcc	20
	<210> 58	
20	< 211> 897	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 223> constructo artificial R1 optimizado con codones para C elegans	
25	<400> 58	

atgcttgatt tctatcttat tattcatttc cttcttccag ttattcaatg tcttattgga	60
gttcttgcta atggaattat tggtattggt aatggaactg aacttattaa acaaagaaaa	120
atgggtccac ttgatcttct tctttcttgt cttgctatct ctagaatttg tcttcaatct	180
ttcattttct atattaatct tggtattctt tctcttattg atttcttcc acttggtaaa	240
aatttcgctg ttttcatggt cgttaatgaa actggacttt ggcttgctac ttggcttgga	300
gttttctatt gtgctaaaat ttctccaatt gctcatccac ttttcttctg gcttaaaaga	360
agaatttcta aacttggtcc atggcttatt attggatctc ttcttttcgc ttctattcca	420
cttgttttct attctaaaca tacttggtgt ctttctcaag aagtcttct tagacttttc	480
tctccaaatg ctactactca aattaaagaa acttctgctc ttcaaattgt tttccttgct	540
agattctctc caccattcat tattttcctt acttctactc ttcttcttgt tttctctctt	600
ggaagacata cttggcaaat gagaaatact gctactggaa cttagatgg atctactgga	660
gttcatgttt ctgctcttct ttctattctt tctttccttg ttctttatct ttctcattat	720
atgactgctg ctcttcttct ttctcatatt ttcgaaacta gatctttcat gttccttttc	780
tgtattcttg ttttcggatc ttatccatct ggacattcta ttattcttat ttctggaaat	840
agaaaactta aacaaaatgc taaaaaatc cttcttcatg gacaatgttg tcaataa	897

<210> 59

< 211> 897

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial - optimizado con codón R1 para Drosophila

<400> 59

atgctggact tctacctgat catccacttc ctgctgcccg tgatccagt cctgatcggc	60
gtgctggcca acggcatcat cgtgatcgtg aacggcaccc agctgatcaa gcagcgcaag	120
atgggtcccc tggacctgct gctgtcctgc ctggccatct cccgcatctg cctgcagtcc	180
ttcatcttct acatcaacct ggtgatcctg tccctgatcg acttctgccc cctggtgaag	240
aacttcgccg tgttcatggt cgtgaacgag accggcctgt ggctggccac ctggctgggc	300
gtgtttctact gcgccaagat ccccccatc gccaccccc tgttcttctg gctgaagcgc	360
cgcactctca agctgggtgcc ctggctgac atcggtccc tgctgttcgc ctccatcccc	420

```

ctggtgttct actccaagca cacctgggtg ctgtcccagg aggtgctgct gcgcctgttc 480
tcccccaacg ccaccaccca gatcaaggag acctccgccc tgcagatcgt gttcctggcc 540
cgcttctccc ccccttccat catcttcctg acctccaccc tgetgctggt gttctccctg 600
ggccgccaca cctggcagat gcgcaacacc gccaccggca cccgcgacgg ctccaccggc 660
gtgcacgtgt ccgccctgct gtccatcctg tccttcctgg tgetgtacct gtcccactac 720
atgaccgccg ccctgctgtc ctccacatc ttcgagctgc gctccttcac gttcctgttc 780
tgcatcctgg tgttcggctc ctacccctcc ggccactcca tcatcctgat ctccggcaac 840
cgcaagctga agcagaacgc caagaagttc ctgctgcacg gccagtgtg ccagtaa 897

```

<210> 60

< 211> 897

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo de secuencia constructo optimizado con codón R1 para célula humana

<400> 60

```

atgctggact tctacctgat catccacttc ctgctgcccg tgatccagtg cctgatcggc 60
gtgctggcca acggcatcat cgtgatcgtg aacggcaccg agctgatcaa gcagcgcaag 120
atggtgcccc tggacctgct gctgagctgc ctggccatca gccgcatctg cctgcagagc 180
ttcatcttct acatcaacct ggtgatcctg agcctgatcg acttcctgcc cctggtgaag 240
aacttcgccg tgttcatgtt cgtgaacgag accggcctgt ggctggccac ctggctgggc 300
gtgtttctact gcgccaagat cagcccatc gccaccccc tgttcttctg gctgaagcgc 360
cgcatcagca agctgggtgc ctggctgatc atcggcagcc tgetgttcgc cagcatcccc 420
ctggtgttct acagcaagca cacctgggtg ctgagccagg aggtgctgct gcgcctgttc 480
agccccaacg ccaccaccca gatcaaggag accagcgcgc tgcagatcgt gttcctggcc 540
cgcttcagcc ccccttccat catcttcctg accagcacc cctgctgctggt gttcagcctg 600
ggccgccaca cctggcagat gcgcaacacc gccaccggca cccgcgacgg cagcaccggc 660
gtgcacgtga gcgccctgct gagcatcctg agcttcctgg tgetgtacct gagccactac 720
atgaccgccg ccctgctgag cagccacatc ttcgagctgc gcagcttcac gttcctgttc 780
tgcatcctgg tgttcggcag ctaccccagc ggccacagca tcatcctgat cagcggcaac 840
cgcaagctga agcagaacgc caagaagttc ctgctgcacg gccagtgtg ccagtaa 897

```

10 <210> 61

< 211> 897

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial optimizado con codón R1 para ratón

<400> 61

atgctggact tctacctgat catccacttc ctgctgcccg tgatccagtg cctgatcggc	60
gtgctggcca acggcatcat cgtgatcgtg aacggcaccg agctgatcaa gcagaggaag	120
atggtgcccc tggacctgct gctgagctgc ctggccatca gcaggatctg cctgcagagc	180
ttcatcttct acatcaacct ggtgatcctg agcctgatcg acttcttgcc cctggtgaag	240
aacttcgccg tgttcatgtt cgtgaacgag accggcctgt ggctggccac ctggctgggc	300
gtgttctact gcgccaaagt cagccccatc gccaccccc tgttcttctg gctgaagagg	360
aggatcagca agctgggtgcc ctggctgatc atcggcagcc tgctgttcgc cagcatcccc	420
ctggtgttct acagcaagca cacctgggtg ctgagccagg aggtgctgct gaggctgttc	480
agccccaacg ccaccacca gatcaaggag accagcgccc tgcagatcgt gttcctggcc	540
aggttcagcc ccccttcat catcttctg accagcacc tgcctgctgt gttcagcctg	600
ggcaggcaca cctggcagat gaggaacacc gccaccggca ccaggacgg cagcaccggc	660
gtgcacgtga gcgcctgct gagcatcctg agcttctg tgcgtgtacct gagccactac	720
atgaccgccg cctgctgag cagccacatc ttcgagctga ggagcttcat gttcctgttc	780
tgcacctctg tgttcggcag ctacccagc gccacagca tcatcctgat cagcggcaac	840
aggaagctga agcagaacgc caagaagttc ctgctgcacg gccagtgtg ccagtaa	897

<210> 62

<211> 897

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo artificial-optimizado con codón R1 para *S. cerevisiae*

<400> 62

atgttggact tctacttgat catccacttc ttgttgccag ttatccaatg tttgatcggc	60
gttttggcta acggtatcat cgttatcgtt aacggtactg aattgatcaa gcaaagaaag	120
atggttccat tggacttggt gttgtcttgt ttggctatct ctagaatctg tttgcaatct	180
ttcatcttct acatcaactt ggttatcttg tctttgatcg acttcttgcc attggttaag	240
aacttcgctg ttttcatgtt cgttaacgaa actggtttgt ggttggctac ttggttgggt	300
gttttctact gtgctaagat ctctccaatc gctcaccat tgttcttctg gttgaagaga	360
agaatctcta agttgggtcc atgggtgatc atcggttctt tgttggttcgc ttctatccca	420
ttggttttct actctaagca cacttgggtt ttgtctcaag aagttttgtt gagattgttc	480
tctccaaacg ctactactca aatcaaggaa acttctgctt tgcaaatcgt tttcttggct	540
agattctctc caccattcat catcttcttg acttctactt tgttggttgt tttctctttg	600

10

ggtagacaca cttggcaaat gagaaacact gctactggta ctagagacgg ttctactggt 660
gttcacggtt ctgctttgtt gtctatcttg tctttcttgg ttttgtactt gtctcactac 720
atgactgctg ctttgttgct ttctcacatc ttcgaaattga gatctttcat gttcttggtc 780
tgtatcttgg ttttcgggtc ttacccatct ggtaactcta tcatcttgat ctctggtaac 840
agaaagtga agcaaacgc taagaagttc ttgttgacgc gtcaatgttg tcaataa 897

<210> 63

< 211> 897

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R1 para E. coli

<400> 63

atgctggact tctacctgat catccacttc ctgctgccgg ttatccagtg cctgatcggg 60
gttctggcta acggtatcat cggtatcggt aacggtaccg aactgatcaa acagcgtaaa 120
atgggtccgc tggacctgct gctgtcttgc ctggctatct ctcgatctct cctgcagtct 180
ttcatcttct acatcaacct gggtatcctg tctctgatcg acttctctgcc gctgggttaa 240
aacttcgctg ttttcatggt cggttaacgaa accggtctgt ggctggctac ctggctgggt 300
gttttctact gcgctaaaat ctctccgata gctcaccgc tgttcttctg gctgaaacgt 360
cgtatctcta aactgggttc gtggctgata atcggttctc tgcgttctgc ttctatcccg 420
ctgggtttct actctaaaca cactgggtt ctgtctcagg aagtctctgt gcgtctgttc 480
tctccgaacg ctaccacca gatcaaagaa acctctgctc tgcagatcgt tttcctgggt 540
cggttctctc cgcggttcat catcttctctg acctctaccc tgcgtctggt tttctctctg 600
ggctgctaca cctggcagat gcgtaacacc gctaccggtg ccggtgacgg ttctaccggt 660
gttcacggtt ctgctctgct gtctatcctg tctttcttgg ttctgtacct gtctcactac 720
atgaccgctg ctctgctgct ttctcacatc ttcgaaactgc gttctttcat gttcctgttc 780
tgcacctctg ttttcgggtc ttacccgctc ggtaactcta tcatcctgat ctctggtaac 840
cgtaaaactga aacagaacgc taaaaaatc ctgctgcacg gtcagtgtct ccagtaa 897

10 <210> 64

< 211> 915

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R2 para C elegans

<400> 64

atggcttctt ctctttctgc tattccacat cttattatta tgtctgctga attcattact 60
ggaattactg ttaatggatt ccttggtatt attaattgaa aagaacttat taaatctaga 120

```

aaacttactc caatgcaact tctttgtatt tgtattggaa tttctagatt cggacttctt 180
atggttctta tggttcaatc tttcttctct gttttcttcc cacttttcta tagagttaaa 240
atztatggag cttctatgct tttcttctgg atgttcttct cttctgtttc tctttggttc 300
gctacttgtc tttctgtttt ctattgtctt aaaatttctg gattcactca atcttatttc 360
ctttggctta aattcagaat ttctaaactt atgccatggc ttcttcttgg atctcttctt 420
gcttctatgt ctattgctgc tgtttctctt gatgttggat atccaaaaaa tatgaataat 480
aatgatttcc ttaaaaatgc tactcttaaa aaaactgaac ttaaaattgg accaattaat 540
ggagttcttc ttgttaatct tgctcttctt ttcccaactg ctattttcgt tatgtgtact 600
ttcatgcttt tcatttctct ttatagacat actcatagaa tgcaaaatag atctcatgga 660
gttagaaatg cttctactga agctcatatt aatgctctta aaactgttat tactttcttc 720
tgtttcttca tttcttattt cgctgcttcc atggctaata tgactttctc tattccatat 780
ggatctcaat gtttcttctg tggttaaagat attatggctg ctttcccatc tggacattct 840
gttattatta ttcttaataa ttctaaatto caacaacat tcagaagact tctttgtctt 900
aaaaaaaaatc aataa 915

```

<210> 65

< 211> 915

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R2 para Drosophila

<400> 65

```

atggcctcct ccctgtccgc catcccccac ctgatcatca tgtccgccga gttcatcacc 60
ggcatcaccc tgaacggcct cctggtgatc atcaacggca aggagctgat caagtccgc 120
aagctgaccc ccatgcagct gctgtgcac tgcacggca tctcccgctt cggcctgctg 180
atggtgctga tgggtgcagtc cttcttctcc gtgttcttcc ccctgttcta ccgcgtgaag 240
atctacggcg cctccatgct gttcttctgg atgttcttct cctccgtgtc cctgtggttc 300
gccacctgcc tgtccgtggt ctactgcctg aagatctccg gcttcacca gtctacttc 360
ctgtggctga agttccgcat ctccaagctg atgccctggc tgcgtgctggg ctccctgctg 420
gcctccatgt ccacgcgccg cgtgtccctg gacgtgggct accccaagaa catgaacaac 480
aacgacttcc tgaagaacgc caccctgaag aagaccgagc tgaagatcgg ccccatcaac 540
ggcgtgctgc tgggtgaacct ggccctgctg ttccccctgg ccatcttctg gatgtgcacc 600
ttcatgctgt tcactctcct gtaccgccac acccacgca tgcagaaccg ctcccacggc 660
gtgcgcaacg cctccaccga ggcccacatc aacgccctga agaccgtgat caccttcttc 720

```

tgctttcttca tctcctactt cgccgccttc atggccaaca tgaccttctc catcccctac	780
ggctcccagt gcttcttcgt ggtgaaggac atcatggccg ccttcccctc cggccactcc	840
gtgatcatca tcctgaacaa ctccaagttc cagcagccct tccgccgcct gctgtgcctg	900
aagaagaacc agtaa	915

<210> 66

< 211> 915

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R2 para ser humano

<400> 66

atggccagca gcctgagcgc catccccac ctgatcatca tgagcgccga gttcatcacc	60
ggcatcaccg tgaacggctt cctggtgatc atcaacggca aggagctgat caagagccgc	120
aagctgaccc ccatgcagct gctgtgcac tgcacggca tcagccgctt cggcctgctg	180
atggtgctga tgggtgcagag cttcttcagc gtgttcttcc ccctgttcta ccgctgaag	240
atctacggcg ccagcatgct gttcttctgg atgttcttca gcagcgtgag cctgtggttc	300
gccacctgcc tgagcgtgtt ctactgcctg aagatcagcg gcttcacca gagctacttc	360
ctgtggctga agttccgcat cagcaagctg atgccctggc tgctgctggg cagcctgctg	420
gccagcatga gcacgcccgc cgtgagcctg gacgtgggct accccaagaa catgaacaac	480
aacgacttcc tgaagaacgc caccctgaag aagaccgagc tgaagatcgg ccccatcaac	540
ggcgtgctgc tgggtgaacct ggccctgctg tccccctgg ccattctcgt gatgtgcacc	600
ttcatgctgt tcacagcct gtaccgccac acccaccgca tgcagaaccg cagccacggc	660
gtgcgcaacg ccagcaccga ggcccacatc aacgccctga agaccgtgat caccttcttc	720
tgctttcttca tcagctactt cgccgccttc atggccaaca tgaccttcag catcccctac	780
ggcagccagt gcttcttcgt ggtgaaggac atcatggccg ccttcccag cggccacagc	840
gtgatcatca tcctgaacaa cagcaagttc cagcagccct tccgccgcct gctgtgcctg	900
aagaagaacc agtaa	915

10 <210> 67

< 211> 915

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial –optimizado con codón R2 para ratón

<400> 67

atggccagca gcctgagcgc catccccac ctgatcatca tgagcgccga gttcatcacc	60
ggcatcaccg tgaacggctt cctggtgatc atcaacggca aggagctgat caagagcagg	120

aagctgaccc ccattgcagct gctgtgcata tgcacgggca tcagcaggtt cggcctgctg 180
atgggtgctga tgggtgcagag cttcttcagc gtgtttcttc ccctgttcta caggggtgaag 240
atctacggcg ccagcatgct gttcttctgg atgttcttca gcagcgtgag cctgtggttc 300
gccacctgcc tgagcgtggt ctactgcctg aagatcagcg gcttcacca gagctacttc 360
ctgtggctga agttcaggat cagcaagctg atgccctggc tgctgctggg cagcctgctg 420
gccagcatga gcatcgccgc cgtgagcctg gacgtgggct accccaagaa catgaacaac 480
aacgacttcc tgaagaacgc caccctgaag aagaccgagc tgaagatcgg ccccatcaac 540
ggcgtgctgc tgggtgaacct ggccctgctg ttccccctgg ccattcttct gatgtgcacc 600
ttcatgctgt tcattcagcct gtacaggcac acccacagga tgcagaacag gagccacggc 660
gtgaggaacg ccagcaccga ggccacatc aacgccctga agaccgtgat cactttcttc 720
tgcttcttca tcagctactt cgcgccttc atggccaaca tgaccttcag catccccctac 780
ggcagccagt gcttcttctg ggtgaaggac atcatggccg cttccccag cggccacagc 840
gtgatcatca tcctgaacaa cagcaagttc cagcagccct tcaggaggct gctgtgcctg 900
aagaagaacc agtaa 915

<210> 68

< 211> 915

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial –optimizado con codón R2 para S cerevisiae

<400> 68

atggcttctt ctttgtctgc tatccacac ttgatcatca tgtctgctga attcatcact 60
ggatcactg ttaacggttt cttggttatc atcaacggta aggaattgat caagtctaga 120
aagttgactc caatgcaatt gttgtgtatc tgtatcggtg tctctagatt cggtttggtg 180
atggttttga tggttcaatc tttcttctct gttttcttcc cattgttcta cagagttaag 240
atctacggtg cttctatggt gttcttctgg atgttcttct cttctgtttc tttgtggttc 300
gctacttggt tgctgtttt ctactgtttg aagatctctg gtttctacta atcttacttc 360
ttgtggttga agttcagaat ctctaagttg atgccatggg tggtgttggg ttctttgttg 420
gcttctatgt ctatcgctgc tgtttctttg gacgttgggt acccaaagaa catgaacaac 480
aacgacttct tgaagaacgc tactttgaag aagactgaat tgaagatcgg tccaatcaac 540
gggtgtttgt tggttaactt ggctttgttg ttccattgg ctatcttctg tatgtgtact 600
ttcatgttgt tcattctctt gtacagacac actcacagaa tgcaaacag atctcacggg 660
gttagaaacg cttctactga agctcacatc aacgctttga agactgttat cactttcttc 720

ES 2 797 547 T3

tgttttcttca tctcttactt cgctgctttc atggctaaca tgactttctc tatcccatat	780
ggttctcaat gtttcttcgt tggttaaggac atcatggctg ctttcccatc tggtcactct	840
gttatcatca tcttgaacaa ctctaagttc caacaacat tcagaagatt gttgtgtttg	900
aagaagaacc aataa	915

<210> 69

< 211> 915

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R2 para E coli

<400> 69

atggcttctt ctctgtctgc tatcccgac ctgatcatca tgtctgctga attcatcacc	60
ggatatcaccg ttaacgggtt cctgggtatc atcaacggta aagaactgat caaatctcgt	120
aaactgaccc cgatgcagct gctgtgcac tgcacggta tctctcgttt cggctctgctg	180
atggttctga tggttcagtc tttcttctct gttttcttcc cgctgttcta ccgtgttaaa	240
atctacgggtg cttctatgct gttcttctgg atgttcttct cttctgtttc tctgtggttc	300
gctacctgcc tgtctgtttt ctactgcctg aaaatctctg gtttcaccca gtcttacttc	360
ctgtggctga aattccgtat ctctaaactg atgccgtggc tgcctgctggg ttctctgctg	420
gcttctatgt ctatcgctgc tgtttctctg gacgttggtt acccgaaaaa catgaacaac	480
aacgacttcc tgaaaaacgc taccctgaaa aaaaccgaac tgaaaatcgg tccgatcaac	540
gggtgttctgc tgggttaacct ggctctgctg ttcccgctgg ctatcttctg tatgtgcacc	600
ttcatgctgt tcctctctct gtaccgtcac acccaccgta tgcagaaccg ttctcacggt	660
gttcgtaacg cttctaccga agctcacatc aacgctctga aaaccgttat caccttcttc	720
tgcttcttca tctcttactt cgctgctttc atggctaaca tgactttctc tatcccgta	780
ggttctcagt gcttcttcgt tggttaaagac atcatggctg ctttcccgtc tggtcactct	840
gttatcatca tcttgaacaa ctctaaattc cagcagccgt tccgtcgtct gctgtgcctg	900
aaaaaaaaacc agtaa	915

10 <210> 70

< 211> 951

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R3 para C elegans

<400> 70

atgtctggac ttcataaatg gggtttcctt gttctttctg ctactcaatt cattcttgg	60
atgcttggaa atggattcat tgttcttggt tctggatctt cttggttcaa aaataaaact	120

atttctcttt ctgatttcat tattgctaatt cttgctcttt ctagaattgt tcttctttgg 180
 attcttcttg ttgatggagt tcttattggt ttctcttcta aagttcatga tgaaggaatt 240
 attatgcaaa ttattgatat tttctggact ttcactaatc atctttctat ttggcttgct 300
 acttgctctt ctgttcttta ttgtcttaaa attgcttctt tctctcatcc aactttcctt 360
 tggcttaaat ggagagtttc tagaatggtt gttcaaatga ttcttggagc tcttgttctt 420
 tcttgtgctt ctgctctttc tcttattcat gaattcaaaa tgtattctat tcttggagga 480
 attgatggaa ctggaaatgt tactgaacat ttcagaaaaa aaagaaatga atataaactt 540
 attcatgttc ttggaactct ttggaatctt ccaccactta ttgtttctct tgcttcttat 600
 ttccttctta ttgtttctct tggaagacat actcaaagaa tggaacaatc tggaacttct 660
 tctggagatc catctgctga agctcataaa agagctatta aaattattct tcttttcctt 720
 cttcttttcc tcttttattt ccttgcttcc cttattactt cttcttctta tttcattcca 780
 ggaactgaaa tggttaaaat tattggagaa cttattacta tgttctatcc agcttctcat 840
 tctttcattc ttattcttgg aaattctaaa cttaaacata tgttcgttgg aatgcttaga 900
 tgtgaatctg gacatcttaa accaggatct aaaggaccag tttctcttta a 951

<210> 71

< 211> 951

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R3 para Drosophila

<400> 71

atgtccggcc tgcacaagtg ggtgttcctg gtgctgtccg ccaccagtt catcctgggc 60
 atgctgggca acggttcat cgtgctggtg tccggtcct cctggttcaa gaacaagacc 120
 atctccctgt ccgacttcat catcgccaac ctggccctgt ccgcacatgt gctgctgtgg 180
 atcctgctgg tggacggcgt gctgatcgtg ttctcctcca aggtgcacga cgagggcatc 240
 atcatgcaga tcatcgacat cttctggacc ttcaccaacc acctgtccat ctggctggcc 300
 acctgcctgt ccgtgctgta ctgcctgaag atcgctcct tctcccacc cacttctctg 360
 tggctgaagt ggcgcgtgtc ccgcatggtg gtgcagatga tcctgggcgc cctggtgctg 420
 tcctgcgcct ccgccctgtc cctgatccac gagtccaaga tgtactccat cctgggcggc 480
 atcgacggca ccggcaacgt gaccgagcac ttccgcaaga agcgcaacga gtacaagctg 540
 atccacgtgc tgggcaccct gtggaacctg cccccctga tcgtgtccct ggccctctac 600
 ttctgctga tcgtgtccct gggccgccac accagcgca tggagcagtc cggcacctcc 660
 tccggcgacc cctccgccga ggcccacaag cgcgccatca agatcatcct gtccttcctg 720

ES 2 797 547 T3

ctgctgttcc tgctgtactt cctggccttc ctgatcacct cctcctccta cttcatcccc 780
ggcaccgaga tggatgaagat catcggcgag ctgatcacca tgttctaccc cgcctccac 840
tccttcatcc tgatcctggg caactccaag ctgaagcaca tgttcgtggg catgctgcgc 900
tgcgagtcgg gccacctgaa gcccggtcc aaggccccg tgcctctga a 951

<210> 72

< 211> 951

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R3 para ser humano

<400> 72

atgagcggcc tgcacaagtg ggtgttcctg gtgctgagcg ccaccagtt catcctgggc 60
atgctgggca acggttcat cgtgctggtg agcggcagca gctggttcaa gaacaagacc 120
atcagcctga gcgacttcat catcgccaac ctggccctga gccgcatcgt gctgctgtgg 180
atcctgctgg tggacggcgt gctgatcgtg ttcagcagca aggtgcacga cgagggcac 240
atcatgcaga tcatcgacat cttctggacc ttcaccaacc acctgagcat ctggctggcc 300
acctgcctga gcgtgctgta ctgcctgaag atcgccagct tcagccacc cacttcctg 360
tggctgaagt ggcgcgtgag ccgcatggtg gtgcagatga tcctgggcgc cctggtgctg 420
agctgcgcca gcgccctgag cctgatccac gagttcaaga tgtacagcat cctgggcggc 480
atcgacggca ccggcaacgt gaccgagcac ttccgcaaga agcgcaacga gtacaagctg 540
atccacgtgc tgggcaccct gtggaacctg cccccctga tcgtgagcct ggccagctac 600
ttcctgctga tcgtgagcct gggccgccac acccagcgca tggagcagag cggcaccagc 660
agcggcgacc ccagcgccga ggcccacaag cgcgccatca agatcatcct gagcttcctg 720
ctgctgttcc tgctgtactt cctggccttc ctgatcacca gcagcagcta cttcatcccc 780
ggcaccgaga tggatgaagat catcggcgag ctgatcacca tgttctaccc cgcagccac 840
agcttcatcc tgatcctggg caacagcaag ctgaagcaca tgttcgtggg catgctgcgc 900
tgcgagagcg gccacctgaa gcccggcagc aaggccccg tgagcctga a 951

10 <210> 73

< 211> 951

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R3 para ratón

<400> 73

atgagcggcc tgcacaagtg ggtgttcctg gtgctgagcg ccaccagtt catcctgggc 60
atgctgggca acggttcat cgtgctggtg agcggcagca gctggttcaa gaacaagacc 120

atcagcctga ggcacttcat catcgccaac ctggccctga gcaggatcgt gctgctgtgg 180
atcctgctgg tggacggcgt gctgatcgtg ttcagcagca aggtgcacga cgagggcatc 240
atcatgcaga tcatcgacat cttctggacc ttcaccaacc acctgagcat ctggctggcc 300
acctgcctga gcgtgctgta ctgcctgaag atcgccagct tcagccaccc caccttcctg 360
tggctgaagt ggaggggtgag caggatgggtg gtgcagatga tcctggggcg cctgggtgctg 420
agctgcgcca gcgccttgag cctgatccac gagttcaaga tgtacagcat cctggggcggc 480
atcgacggca ccggcaacgt gaccgagcac ttcaggaaga agaggaacga gtacaagctg 540
atccacgtgc tgggcaccct gtggaacctg cccccctga tcgtgagcct ggccagctac 600
ttcctgctga tcgtgagcct gggcaggcac acccagagga tggagcagag cggcaccagc 660
agcggcgacc ccagcgccga ggcccacaag agggccatca agatcatcct gagcttcctg 720
ctgctgttcc tgctgtactt cctggccttc ctgatcacca gcagcagcta cttcatcccc 780
ggcaccgaga tggatgaagat catcggcgag ctgatcacca tgttctaccc cgccagccac 840
agcttcatcc tgatcctggg caacagcaag ctgaagcaca tgttcgtggg catgctgagg 900
tgcgagagcg gccacctgaa gcccggcagc aaggggccccg tgagcctgta a 951

<210> 74

< 211> 951

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R3 para S cerevisiae

<400> 74

atgtctgggt tgcacaagtg gggttttcttg gttttgtctg ctactcaatt catcttgggt 60
atgttgggta acggtttcat cggttttggt tctggttctt cttggttcaa gaacaagact 120
atctctttgt ctgacttcat catcgctaac ttggctttgt ctagaatcgt tttgttgtgg 180
atcttgttgg ttgacgggtt tttgatcgtt ttctcttcta aggttcacga cgaaggtatc 240
atcatgcaaa tcatcgacat cttctggact ttcactaacc acttgtctat ctggttggct 300
acttgtttgt ctgttttgta ctgtttgaag atcgcttctt tctctcacc aactttcttg 360
tggttgaagt ggagagtttc tagaatggtt gttcaaatga tcctgggtgc tttggttttg 420
tcctgtgctt ctgctttgtc tttgatccac gaattcaaga tgtactctat cttgggtggt 480
atcgacggta ctggtaacgt tactgaacac ttcagaaaga agagaaacga atacaagttg 540
atccacgttt tgggtacttt gtggaacttg ccaccattga tcgtttcttt ggcttcttac 600
ttcttgttga tcgtttcttt gggtagacac actcaaagaa tggaacaatc tggtaactct 660
tctggtgacc catctgctga agctcacaag agagctatca agatcatctt gtctttcttg 720

ttgttgttct tgttgactt cttggcttct ttgatcactt cttcttctta cttcatccca 780
 ggtactgaaa tgggtaagat catcgggtgaa ttgatcacta tgttctaccc agcttctcac 840
 tctttcatct tgatcttggg taactctaag ttgaagcaca tgttcgttgg tatgttgaga 900
 tgtgaatctg gtcacttgaa gccaggttct aagggtccag tttctttgta a 951

<210> 75

< 211> 951

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R3 para E. coli

<400> 75

atgtctgggc tgcacaaatg ggttttctct gttctgtctg ctaccagtt catcctgggt 60
 atgctgggta acggtttcat cgttctgggt tctggttctt cttggttcaa aaacaaaacc 120
 atctctctgt ctgacttcat catcgctaac ctggctctgt ctcgatcgt tctgctgtgg 180
 atcctgctgg ttgacgggtg tctgatcgtt ttctcttcta aagttcacga cgaaggtatc 240
 atcatgcaga tcatcgacat cttctggacc ttcaccaacc acctgtctat ctggctgggt 300
 acctgcctgt ctgttctgta ctgcctgaaa atcgcttctt tctctcacc gaccttctctg 360
 tggctgaaat ggcgtgttct tcgtatgggt gttcagatga tcctgggtgc tctggttctg 420
 tcttgcgctt ctgctctgtc tctgatccac gaattcaaaa tgtactctat cctgggtgggt 480
 atcgacggta ccggtaacgt taccgaacac ttccgtaaaa aacgtaacga atacaaactg 540
 atccacgttc tgggtaccct gtggaacctg ccgcccgtga tcgtttctct ggcttcttac 600
 ttctctgctga tcgtttctct gggtcgtcac acccagcgta tggaaacagtc tggtaacctct 660
 tctggtgacc cgtctgctga agctcacaaa cgtgctatca aaatcatcct gtctttctctg 720
 ctgctgttcc tgcgttactt cctggcttct ctgatcacct cttcttctta cttcatcccg 780
 ggtaccgaaa tgggtaaaat catcgggtgaa ctgatcacca tgttctaccc ggcttctcac 840
 tctttcatcc tgatcctggg taactctaaa ctgaaacaca tgttcgttgg tatgctgcgt 900
 tgcgaatctg gtcacctgaa accgggttct aaagggtccg tttctctgta a 951

10 <210> 76

< 211> 921

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial –optimizado con codón R4 para C elegans

<400> 76

ES 2 797 547 T3

```

atgcatcaaa ttcttttcct ttctgctctt actgtttctg ctattcttaa tttcgttgga      60
cttgttggtta atcttttcat tgttggtggt aattatagaa cttgggttca atctcataga      120
atttcttctt ctaatagaat tcttttctct cttggagtta ctagattcat tatgcttgga      180
cttttccttc ttaatatatt ttatcttttc acttctccac atgttgaaag atctgttcat      240
ctttctactt tcttcttctt ttgttggttg ttcttgaat ctacttctct ttggcttggt      300
actcttctta atgctcttta ttgtgttaaa attactgatt tccaacattc tgttttcctt      360
cttcttaaaa gaaaactttc tccaaaaatt ccaagacttc ttcttgcttg tgttcttatt      420
tctgctttct ctactcttct ttatgttggt cttactcaaa cttctccatt ccagaaactt      480
cttactggat ctaatggaac tgtttgtgat attaataaat ctattctttc tcttgttact      540
tctcttggtc tttcttcttt ccttcaattc attatgaatg ttacttctgc ttctcttctt      600
attcattctc ttagaagaca tattcaaaaa atgcaaaaa atgctactga tttctggaat      660
ccacaaactg aagctcatat gggagctatg aaacttatga tttatttcct tattctttat      720
attccatatt ctcttgctac tcttcttcaa tatcttccat ctgttagaat ggatcttgga      780
gctacttcta ttgtatgat tatttctact ttctatccac caggacattc tgttcttatt      840
attcttactc atccaaaact taaaactaaa gctaaaaaaa ttctttggtt caatatttgg      900
tggaatttct cttctaaata a                                          921

```

<210> 77

< 211> 921

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R4 para Drosophila

<400> 77

ES 2 797 547 T3

```

atgcaccaga tcctgttcct gtccgccctg accgtgtccg ccatacctgaa cttcgtgggc      60
ctggtggtga acctgttcat cgtggtggtg aactaccgca cctgggtgca gtcccaccgc      120
atctcctcct ccaaccgcat cctgttctcc ctgggcgtga ccgcttcat catgctgggc      180
ctgttcctgc tgaacatcat ctacctgttc acctccccc acgtggagcg ctccgtgcac      240
ctgtccacct tcttctgctg gtgctggatg ttcttgaggt ccacctccct gtggctggtg      300
accctgctga acgccctgta ctgctggaag atcacccact tccagcactc cgtgttcctg      360
ctgctgaagc gcaagctgtc cccaagatc ccccgctgc tgcctggcctg cgtgctgata      420
tccgccttct ccacctgct gtacgtggtg ctgaccaga cctccccctt ccccgagctg      480
ctgaccggct ccaacggcac cgtgtgcgac atcaacaagt ccatacctgtc cctggtgacc      540
tccctggtgc tgcctcctt cctgcagttc atcatgaacg tgacctccgc ctccctgctg      600
atccactccc tgcgcgcgca catccagaag atgcagaaga acgccaccga cttctggaac      660
cccagaccg aggccacat gggcgccatg aagctgatga tctacttct gatcctgtac      720
atccctact cctggccac cctgctgcag tacctgccct ccgtgcgcat ggacctgggc      780
gccacctcca tctgcatgat catctccacc ttctacccc ccggccactc cgtgctgate      840
atcctgaccc accccaagct gaagaccaag gccagaaga tcctgtgctt caacatctgg      900
tggaacttct cctccaagta a                                     921

```

<210> 78

5 < 211> 921

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial –optimizado con codón R4 para ser humano

10 <400> 78

ES 2 797 547 T3

```

atgcaccaga tcctgttcct gagcgccctg accgtgagcg ccatacctgaa cttcgtgggc      60
ctggtggtga acctgttcat cgtggtggtg aactaccgca cctgggtgca gagccaccgc      120
atcagcagca gcaaccgcat cctgttcagc ctgggcgtga cccgcttcat catgctgggc      180
ctgttcctgc tgaacatcat ctacctgttc accagccccc acgtggagcg cagcgtgcac      240
ctgagcacct tcttcctgct gtgctggatg ttcctggaga gcaccagcct gtggctggtg      300
accctgctga acgccctgta ctgctgaag atcacgcact tccagcacag cgtgttcctg      360
ctgctgaagc gcaagctgag cccaagatc cccgcctgc tgctggcctg cgtgctgac      420
agcgccttca gcaccctgct gtacgtggtg ctgaccaga ccagcccctt ccccgagctg      480
ctgaccggca gcaacggcac cgtgtgcgac atcaacaaga gcatcctgag cctggtgacc      540
agcctggtgc tgagcagctt cctgcagttc atcatgaacg tgaccagcgc cagcctgctg      600
atccacagcc tgcgcgcgca catccagaag atgcagaaga acgccaccga cttctggaac      660
cccagaccg aggccacat gggcgccatg aagctgatga tctacttctt gatcctgtac      720
atccctaca gcctggccac cctgctgcag tacctgccca gcgtgcgcat ggacctgggc      780
gccaccagca tctgcatgat catcagcacc ttctaccccc ccggccacag cgtgctgac      840
atcctgacc accccaagct gaagaccaag gccaaagaaga tcctgtgctt caacatctgg      900
tggaacttca gcagcaagta a                                     921

```

<210> 79

< 211> 921

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R4 para ratón

<400> 79

```

atgcaccaga tcctgttcct gagcgccctg accgtgagcg ccatacctgaa cttcgtgggc      60
ctggtggtga acctgttcat cgtggtggtg aactacagga cctgggtgca gagccacagg      120

```

atcagcagca gcaacaggat cctgttcagc ctgggcgtga ccaggttcat catgctgggc	180
ctgttcctgc tgaacatcat ctacctgttc accagcccc acgtggagag gagcgtgcac	240
ctgagcacct tcttcctgct gtgctggatg ttcttggaaga gcaccagcct gtggctgggtg	300
accctgctga acgcccctga ctgctgaag atcacccgact tccagcacag cgtgttcctg	360
ctgctgaaga ggaagctgag cccaagatc ccagggctgc tgctggcctg cgtgctgac	420
agcgccttca gcaccctgct gtacgtgggtg ctgaccaga ccagcccctt ccccgagctg	480
ctgaccggca gcaacggcac cgtgtgcgac atcaacaaga gcacccctgag cctggtgacc	540
agcctgggtg tgagcagctt cctgcagttc atcatgaacg tgaccagcgc cagcctgctg	600
atccacagcc tgaggaggca catccagaag atgcagaaga acgccaccga cttctggaac	660
ccccagaccg agggccacat gggcgccatg aagctgatga tctacttcct gatcctgtac	720
atccctaca gcctggccac cctgctgcag tacctgcca gcgtgaggat ggacctgggc	780
gccaccagca tctgcatgat catcagcacc ttctaccccc ccggccacag cgtgctgac	840
atcctgaccc accccaagct gaagaccaag gccaaagaaga tcctgtgctt caacatctgg	900
tggaacttca gcagcaagta a	921

<210> 80

< 211> 921

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R4 para S cerevisiae

<400> 80

atgcacaaa tcttgttctt gtctgctttg actgtttctg ctatcttgaa cttcgttgg	60
ttggttggtta acttgttcat cgttgttggt aactacagaa cttgggttca atctcacaga	120
atctcttctt ctaacagaat cttgttctct ttgggtgtta ctagattcat catgttgggt	180
ttgttcttgt tgaacatcat ctacttgttc acttctocac acgttgaaag atctgttcac	240
ttgtctactt tcttcttgtt gtgttgatg ttcttggaat ctacttctt gtggttggtt	300
actttgttga acgctttgta ctgtgttaag atcactgact tccaacactc tgttttcttg	360
ttgttgaaga gaaagtgtc tccaaagatc ccaagattgt tgttggcttg tgttttgatc	420
tctgctttct ctactttgtt gtacgttggt ttgactcaa cttctccatt ccagaattg	480
ttgactgggt ctaacggtag tgtttgtgac atcaacaagt ctatcttgct tttggttact	540
tctttgggtt tgtcttctt cttgcaattc atcatgaacg ttacttctgc ttctttgttg	600
atccactctt tgagaagaca catccaaaag atgcaaaaga acgtactga cttctggaac	660
ccacaaactg aagctcacat ggggtgctatg aagttgatga tctacttctt gatcctgtac	720

ES 2 797 547 T3

atccatact ctttggtac tttgttgcaa tacttgccat ctgttagaat ggacttgggt 780
gctacttcta tctgtatgat catctctact ttctaccac caggtcactc tgttttgatc 840
atcttgactc acccaaagt gaagactaag gctaagaaga tcttgtgttt caacatctgg 900
tggaacttct cttctaagta a 921

<210> 81

< 211> 921

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R4 para E. coli

<400> 81

atgcaccaga tcctgttct gtctgtctg accgtttctg ctatcctgaa cttcgttgggt 60
ctggttgtta acctgttcat cgttgttgtt aactaccgta cctgggttca gtctcaccgt 120
atctcttctt ctaaccgtat cctgttctct ctgggtgtta cccgtttcat catgctgggt 180
ctgttctctg tgaacatcat ctacctgtt acctctccgc acgttgaacg ttctgttcac 240
ctgtctacct tcttctgct gtgctggatg ttcttggaat ctacctctct gtggctgggt 300
acctgctga acgctctgta ctgcgttaa atcaccgact tccagcactc tgttttctg 360
ctgctgaaac gtaaacgtc tccgaaaatc ccgcgtctgc tgcgggcttg cgttctgac 420
tctgctttct ctacctgct gtaagttgtt ctgaccaga cctctccgtt cccggaactg 480
ctgaccggtt ctaacggtac cgtttgcgac atcaacaaat ctatcctgtc tctgggttacc 540
tctctggttc tgtcttctt cctgcagttc atcatgaacg ttacctctgc ttctctgctg 600
atccactctc tgcgtcgtca catccagaaa atgcagaaaa acgctaccga cttctggaac 660
ccgcagaccg aagctcacat gggctgtatg aaactgatga tctacttctc gatcctgtac 720
atcccgact ctctggctac cctgctgcag tacctgccgt ctgttcgtat ggacctgggt 780
gctacctcta tctgcatgat catctctacc ttctaccgc cgggtcactc tgttctgac 840
atcctgacct acccgaaact gaaaacaaa gctaaaaaa tctgtgctt caacatctgg 900
tggaacttct cttctaaata a 921

10 <210> 82

< 211> 936

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R7 para C elegans

<400> 82

atgcttgata aagttgaatc tactcttatg cttattgctg ctggagaatt cgctatggga 60
attcttggaa atgctttcat tggacttgtt aattgtatga attggattaa aaatagaaaa 120

attgcttcta ttgatcttat tcttacttct cttgctatct ctagaatttg tcttctttgt	180
attattcttc ttgattatct cattcttgga ctttatccag atgtttatac tactggaaaa	240
aaaatgagaa ttattgattt cttctggact cttactaatc atcttaaatgt ttggttcgct	300
acttgccttt ctgttttcta tttccttaaa attgctaatt tcttccatcc acttttcctt	360
tggatgaaat ggaaaattga ttctgctatt ccaagaattc ttcttggatg tcttgctttc	420
tctgttttca tttctcttgt tgtttctgaa aatcttaatg atgatttcag atcttggtt	480
aaagttaaaa aaaaaactaa tattactgtt aaatgtagag ttaataaagc tcaatatgct	540
tctgttaaaa ttgtctttaa tcttcttact cttttcccat tctctgtttc tgttatttct	600
ttccttcttc ttcttctttc tctttggaga catactagac aaatgaaaat ttctgctact	660
ggatgtagag atccatctat tgaagctcat gttggagcta tgaaagctgt tatttctttc	720
cttcttcttt tcattgctta ttatcttgct ttcttgttg ctacttcttc ttatttcagt	780
ccagaaactg aacttgctgt tatgattgga gaacttattg ctcttattta tccatctcat	840
tctcttattc ttattcttgg aaataataaa cttagacaag cttctcttag agttcttttg	900
aaagttaaat gtattcttaa aagaagaaat cattaa	936

<210> 83

< 211> 936

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R7 para Drosophila

<400> 83

atgctggaca aggtggagtc caccctgatg ctgategccg ccggcgagtt cgccatgggc	60
atcctgggca acgccttcat cggcctgggt aactgcatga actggatcaa gaaccgcaag	120
atcgctcca tcgacctgat cctgacctcc ctggccatct ccgcacatct cctgctgtgc	180
atcatcctgc tggactactt catcctgggc ctgtaccccg acgtgtacac caccggcaag	240
aagatgcgca tcatcgactt cttctggacc ctgaccaacc acctgaacgt gtggttcgcc	300
acctgcctgt ccgtgttcta cttcctgaag atcgccaact tcttccaccc cctgttcctg	360
tggatgaagt ggaagatcga ctccgccatc ccccgcatcc tgctgggctg cctggccttc	420
tccgtgttca tctccctggt ggtgtccgag aacctgaacg acgacttccg ctctgctgtg	480
aaggtgaaga agaagaccaa catcaccgtg aagtgcgcg tgaacaaggc ccagtacgcc	540
tccgtgaaga tetgcctgaa cctgctgacc ctgttccct tctccgtgtc cgtgatctcc	600
ttcctgctgc tgctgctgtc cctgtggcgc cacaccgcc agatgaagat ctccgccacc	660
ggctgccgcg acccctccat cgaggccac gtgggcgcca tgaaggcct gatctccttc	720

ctgctgctgt tcatgccta ctacctggcc ttcttggtgg ccacctctc ctacttcatg 780
 cccgagaccg agctggccgt gatgatcggc gagctgatcg ccctgatcta cccctccac 840
 tccctgatcc tgatcctggg caacaacaag ctgcgccagg cctccctgcg cgtgctgtgg 900
 aaggagaagt gcatcctgaa gcgccgcaac cactaa 936

<210> 84

< 211> 936

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R7 para ser humano

<400> 84

atgctggaca aggtggagag caccctgatg ctgatcgccg ccggcgagtt cgccatgggc 60
 atcctgggca acgccttcat cggcctggtg aactgcatga actggatcaa gaaccgcaag 120
 atcgccagca tcgacctgat cctgaccagc ctggccatca gccgcatctg cctgctgtgc 180
 atcatcctgc tggactactt catcctgggc ctgtaccccg acgtgtacac caccggcaag 240
 aagatgcgca tcatcgactt cttctggacc ctgaccaacc acctgaacgt gtggttcgcc 300
 acctgcctga gcgtgttcta cttcctgaag atcgccaact tcttccacc cctgttcctg 360
 tggatgaagt ggaagatcga cagcgccatc ccccgcatcc tgctgggctg cctggccttc 420
 agcgtgttca tcagcctggt ggtgagcgag aacctgaacg acgacttccg cagctgcgtg 480
 aaggagaaga agaagaccaa catcaccgtg aagtgcgcg tgaacaaggc ccagtacgcc 540
 agcgtgaaga tctgcctgaa cctgctgacc ctgttcccct tcagcgtgag cgtgatcagc 600
 ttctctgtgc tgctgctgag cctgtggcgc cacaccgcg agatgaagat cagcgccacc 660
 ggctgcgcg accccagcat cgaggccac gtgggcgcca tgaaggccgt gatcagcttc 720
 ctgctgctgt tcatgccta ctacctggcc ttcttggtgg ccaccagcag ctacttcatg 780
 cccgagaccg agctggccgt gatgatcggc gagctgatcg ccctgatcta cccagccac 840
 agcctgatcc tgatcctggg caacaacaag ctgcgccagg ccagcctgcg cgtgctgtgg 900
 aaggagaagt gcatcctgaa gcgccgcaac cactaa 936

10 <210> 85

< 211> 936

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R7 para ratón

<400> 85

atgctggaca aggtggagag caccctgatg ctgatcgccg ccggcgagtt cgccatgggc 60
 atcctgggca acgccttcat cggcctggtg aactgcatga actggatcaa gaacaggaag 120

atcgccagca	tgcacctgat	cctgaccagc	ctggccatca	gcaggatctg	cctgctgtgc	180
atcatcctgc	tggactactt	catcctgggc	ctgtaccccg	acgtgtacac	caccggcaag	240
aagatgagga	tcacogactt	cttctggacc	ctgaccaacc	acctgaacgt	gtggttcgcc	300
acctgcctga	gcgtgttcta	cttcctgaag	atcgccaact	tcttccaccc	cctgttcctg	360
tggatgaagt	ggaagatcga	cagcgccatc	cccaggatcc	tgctgggctg	cctggccttc	420
agcgtgttca	tcagcctggt	ggtgagcgag	aacctgaacg	acgacttcag	gagctgcgtg	480
aaggatgaaga	agaagaccaa	catcaccgtg	aagtgcaggg	tgaacaaggc	ccagtacgcc	540
agcgtgaaga	tctgcctgaa	cctgctgacc	ctgttcccct	tcagcgtgag	cgtgatcagc	600
ttcctgctgc	tgctgctgag	cctgtggagg	cacaccaggc	agatgaagat	cagcgccacc	660
ggctgcaggg	accccagcat	cgaggcccac	gtgggcgcca	tgaaggccgt	gatcagcttc	720
ctgctgctgt	tcacgcctca	ctacctggcc	ttcctgggtg	ccaccagcag	ctacttcagt	780
cccagagaccg	agctggccgt	gatgatcggc	gagctgatcg	ccctgatcta	cccagccac	840
agcctgatcc	tgatcctggg	caacaacaag	ctgaggcagg	ccagcctgag	ggtgctgtgg	900
aaggatgaagt	gcacccctgaa	gaggaggaac	cactaa			936

<210> 86

< 211> 936

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R7 para S cerevisiae

<400> 86

atgttggaca	aggttgaatc	tactttgatg	ttgatcgctg	ctggtgaatt	cgctatgggt	60
atcttgggta	acgctttcat	cggtttggtt	aactgtatga	actggatcaa	gaacagaaag	120
atcgcttcta	tcgacttgat	cttgacttct	ttggctatct	ctagaatctg	tttgttgtgt	180
atcatcttgt	tggactactt	catcttgggt	ttgtaccag	acgtttacac	tactggtaag	240
aagatgagaa	tcacogactt	cttctggact	ttgactaacc	acttgaacgt	ttggttcgct	300
acttgtttgt	ctgttttcta	cttcttgaag	atcgctaact	tcttccaccc	attgttcttg	360
tggatgaagt	ggaagatcga	ctctgctatc	ccaagaatct	tgttgggttg	tttggctttc	420
tctgttttca	tctctttggt	tgtttctgaa	aacttgaacg	acgacttcag	atcttgtgtt	480
aaggtaaga	agaagactaa	catcactggt	aagtgtagag	ttaacaaggc	tcaatacgct	540
tctgttaaga	tctgtttgaa	cttgttgact	ttgttcccat	tctctgtttc	tgttatctct	600
ttcttgttgt	tggtgttgtc	tttgtggaga	cacactagac	aatgaagat	ctctgctact	660
ggttgtagag	acccatctat	cgaagctcac	gttgggtgcta	tgaaggctgt	tatctctttc	720

ttgtttgtgt tcatogetta ctacttggct ttcttggttg ctacttcttc ttacttcatg	780
ccagaaactg aattggctgt tatgatcggg gaattgatcg ctttgatcta cccatctcac	840
tctttgatct tgatcttggg taacaacaag ttgagacaag cttctttgag agttttgtgg	900
aaggttaagt gtatcttgaa gagaagaaac cactaa	936

<210> 87

< 211> 936

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R7 para E coli

<400> 87

atgctggaca aagttgaatc taccctgatg ctgatcgctg ctggtgaatt cgctatgggt	60
atcctgggta acgctttcat cggctctggt aactgcatga actggatcaa aaaccgtaaa	120
atcgcttcta tcgacctgat cctgacctct ctggctatct ctcgatctct cctgctgtgc	180
atcatcctgc tggactactt catcctgggt ctgtaccggg acgtttacac caccggtaaa	240
aaaatgcgta tcatogetta cttctggacc ctgaccaacc acctgaacgt ttggttcgct	300
acctgcctgt ctgttttcta cttcctgaaa atcgctaact tcttccaccc gctgttcctg	360
tggatgaaat ggaaaatcga ctctgctatc ccgcgtatcc tgctgggttg cctggctttc	420
tctgttttca tctctctggt tgtttctgaa aacctgaacg acgacttccg ttcttgcggt	480
aaagttaaaa aaaaaaccaa catcacggtt aaatgcctg ttaacaaagc tcagtacgct	540
tctgttaaaa tctgctgaa cctgctgacc ctgttccggt tctctgtttc tggtatctct	600
ttcctgctgc tgctgctgc tctgtggcgt cacaccgctc agatgaaaat ctctgctacc	660
ggttgccgtg acccgctctat cgaagctcac gttggtgcta tgaaagctgt tatctctttc	720
ctgctgctgt tcatogetta ctacctggct ttcttggttg ctacctcttc ttacttcatg	780
ccggaaccg aactggctgt tatgatcggg gaactgatcg ctctgatcta cccgtctcac	840
tctctgatcc tgatcctggg taacaacaaa ctgcgtcagg cttctctgcg tgttctgtgg	900
aaagttaaat gcatcctgaa acgtcgtaac cactaa	936

10 <210> 88

< 211> 1014

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R9 para C elegans

<400> 88

atgccatctg ctgttgaagt tatttatatg gttcttattg ctggagaact tactattgga	60
atttggggaa atggattcat tgttcttggt aattgtactg gatggcttca aagaagagat	120

tcttctgtta ttgatattat tcttgtttct cttgctatct ctagaatttg tgttctttgt	180
gttgtttctg ctgaaggatt cgttcttctt ctttctccac atgcttatgc tcaaaatgaa	240
actattaata ctcttgatgc tttctggact ctttctaata attcttctgt ttggttcact	300
gcttgctctt ctattttcta tcttcttaaa attgctaata tttctcatcc agttttcctt	360
tggcttaaac ttaatgttac tagagttgtt cttggacttt tccttgcttc tttccttact	420
tctattatta tttctgtttt ccttaaagaa ggatcttggg gacatgttga agttaatcat	480
gaagaaaata ttacttggga attcagagtt tctaaagctc catctgcttt caaacttatt	540
attcttaata ttggagctct tgttccatcc gctctttgtc ttatttcttt cgttcttctt	600
cttttctctc ttttcagaca tgctaaacaa atgcaacttt atgctactgg atctagagat	660
tgttctactg aagctcatat gagagctatt aaagctgtta ctattttcct tcttttcttc	720
attatgtatt atgctgtttt ccttggtgtt acttcttctt tccttatcc acaaggaaga	780
cttgttctta tgttcggagg aattgttact gttattttcc catcttctca ttctttcatt	840
cttattatgg gaaattctaa acttagagaa gctttcctta aagttcttag atgtgttaaa	900
ggattccata aaagaagaaa accacttggt ccacaaagaa ttcttaatac tggaagaaaa	960
aaatctacta aagattgtct tccatctcca agaggacttc attctttcgc ttaa	1014

<210> 89

< 211> 1014

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón 9 para Drosophila

<400> 89

atgccctccg ccgtggaggt gatctacatg gtgctgatcg ccggcgagct gaccatcggc	60
atctggggca acggcttcat cgtgctggtg aactgcaccg gctggctgca gcgccgcgac	120
tcctccgtga tcgacatcat cctggtgtcc ctggccatct ccgcacatct cgtgctgtgc	180
gtggtgtccg ccgagggcct cgtgctgctg ctgtccccc acgcctacgc ccagaacgag	240
accatcaaca ccctggacgc cttctggacc ctgtccaacc actcctccgt gtggttcacc	300
gcctgcctgt ccatcttcta cctgctgaag atcgccaaca tctcccacc cgtgttctgt	360
tggctgaagc tgaacgtgac ccgcgtggtg ctgggcctgt tcctggcctc cttcctgacc	420
tccatcatca tctccgtgtt cctgaaggag ggctcctggg gccacgtgga ggtgaaccac	480
gaggagaaca tcacctggga gttccgcgtg tccaaggccc cctccgcctt caagctgac	540
atcctgaacc tgggcgcctt ggtgcccttc gccctgtgcc tgatctcctt cgtgctgctg	600
ctgttctccc tgttcgcga ccgcaagcag atgcagctgt acgccaccg ctcgcgcgac	660

ES 2 797 547 T3

```

tgctccaccg aggccacacat gcgcgccatc aaggccgtga ccatcttcct gctgtttcttc 720
atcatgtact acgccgtggt cctgggtggtg acctcctcct tcctgatccc ccagggccgc 780
ctgggtgctga tgttcggcgg catcgtgacc gtgatcttcc cctcctccca ctcttccatc 840
ctgatcatgg gcaactccaa gctgcgcgag gccttcctga aggtgctgcg ctgcgtgaag 900
ggcttccaca agcgcgcgaa gccctcgtg cccagcgca tcctgaacac cggccgcaag 960
aagtcacca aggactgcct gccctcccc cgcgccctgc actccttcgc ctaa 1014

```

<210> 90

< 211> 1014

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón 9 para ser humano

<400> 90

```

atgccagcg ccgtggaggt gatctacatg gtgctgatcg ccggcgagct gaccatcggc 60
atctggggca acggttcat cgtgctggtg aactgcaccg gctggctgca gcgcgcgac 120
agcagcgtga tcgacatcat cctggtgagc ctggccatca gccgatctg cgtgctgtgc 180
gtggtgagcg ccgagggcct cgtgctgctg ctgagcccc acgcctacgc ccagaacgag 240
accatcaaca ccctggagcg cttctggacc ctgagcaacc acagcagcgt gtggttcacc 300
gcctgcctga gcatcttcta cctgctgaag atcgccaaca tcagccacc cgtgttcctg 360
tggctgaagc tgaacgtgac ccgcgtggtg ctgggcctgt tcctggccag cttcctgacc 420
agcatcatca tcagcgtggt cctgaaggag ggcagctggg gccacgtgga ggtgaaccac 480
gaggagaaca tcacctggga gttccgcgtg agcaaggccc ccagcgctt caagctgac 540
atcctgaacc tgggcgcctt ggtgcccttc gccctgtgcc tgatcagctt cgtgctgctg 600
ctgttcagcc tgttcgcga cgccaagcag atgcagctgt acgccaccg cagccgcgac 660
tgcagcaccg aggccacat gcgcgccatc aaggccgtga ccatcttcct gctgttcttc 720
atcatgtact acgccgtggt cctgggtggtg accagcagct tcctgatccc ccagggccgc 780
ctgggtgctga tgttcggcgg catcgtgacc gtgatcttcc ccagcagcca cagcttccatc 840
ctgatcatgg gcaacagcaa gctgcgcgag gccttcctga aggtgctgcg ctgcgtgaag 900
ggcttccaca agcgcgcgaa gccctcgtg cccagcgca tcctgaacac cggccgcaag 960
aagagacca aggactgcct gccagcccc cgcgccctgc acagcttcgc ctaa 1014

```

10 <210> 91

< 211> 1014

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón 9 para ratón

<400> 91

atgccacgcg	cogtggaggt	gatctacatg	gtgctgatcg	ccggcgagct	gaccatcggc	60
atctggggca	acggcttcat	cgtgctgggtg	aactgcaccg	gctggctgca	gaggaggagc	120
agcagcgtga	tcgacatcat	cctggtgagc	ctggccatca	gcaggatctg	cgtgctgtgc	180
gtggtgagcg	ccgagggcctt	cgtgctgctg	ctgagcccc	acgcctacgc	ccagaacgag	240
accatcaaca	ccctggacgc	cttctggacc	ctgagcaacc	acagcagcgt	gtggttcacc	300
gcctgcctga	gcattcttcta	cctgctgaag	atcgccaaca	tcagccaccc	cgtgttcctg	360
tggctgaagc	tgaacgtgac	caggggtggtg	ctgggcctgt	tcctggccag	cttctctgacc	420
agcatcatca	tcagcgtggt	cctgaaggag	ggcagctggg	gccacgtgga	ggtgaaccac	480
gaggagaaca	tcacctggga	gttcaggggtg	agcaaggccc	ccagcgcctt	caagctgac	540
atcctgaacc	tgggcgcctt	ggtgcccttc	gccctgtgcc	tgatcagctt	cgtgctgctg	600
ctgttcagcc	tgttcaggca	cgccaagcag	atgcagctgt	acgccaccgg	cagcagggac	660
tgcagcaccg	aggccacat	gagggccatc	aaggccgtga	ccattcttct	gctgttcttc	720
atcatgtact	acgccgtggt	cctggtggtg	accagcagct	tcctgatccc	ccagggcagg	780
ctggtgctga	tgttcggcgg	catcgtgacc	gtgatcttcc	ccagcagcca	cagcttcac	840
ctgatcatgg	gcaacagcaa	gctgagggag	gccttcctga	aggtgctgag	gtgcgtgaag	900
ggcttccaca	agaggaggaa	gcccctgggtg	ccccagagga	tcctgaacac	cggcaggaag	960
aagagcacca	aggactgcct	gccagcccc	aggggcctgc	acagcttcgc	ctaa	1014

<210> 92

< 211> 1014

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón 9 para S cerevisiae

<400> 92

atgccatctg	ctgttgaagt	tatctacatg	gttttgatcg	ctggtgaatt	gactatcggt	60
atctggggta	acggtttcat	cgttttggtt	aactgtactg	gttggttgca	aagaagagac	120
tcttctgtta	tcgacatcat	cttggtttct	ttggctatct	ctagaatctg	tgttttgtgt	180
gttgtttctg	ctgaagggtt	cgttttggtg	ttgtctocac	acgcttacgc	tcaaacgaa	240
actatcaaca	ctttggacgc	tttctggact	ttgtctaacc	actcttctgt	ttggttcaact	300
gcttgtttgt	ctattcttcta	cttgttgaag	atcgctaaca	tctctcacc	agttttcttg	360
tggttgaagt	tgaacgttac	tagagttgtt	ttgggtttgt	tcttggttct	tttcttgact	420
tctatcatca	tctctgtttt	cttgaaggaa	ggttcttggg	gtcacgttga	agttaaccac	480

10

gaagaaaaca tcacttggga attcagagtt tctaaggctc catctgcttt caagttgata 540
atcttgaact tgggtgcttt gggtccattc gctttgtgtt tgatctcttt cgttttgttg 600
ttgttctctt tgttcagaca cgctaagcaa atgcaattgt acgctactgg ttctagagac 660
tgttctactg aagctcacat gagagctatc aaggctgtta ctatcttctt gttgttcttc 720
atcatgtact acgctgtttt cttgggtgtt acttcttctt tcttgatccc acaaggtaga 780
ttggttttga tgttcggtgg tatcgttact gttatcttcc catcttctca ctctttcatc 840
ttgatcatgg gtaactctaa gttgagagaa gctttcttga aggttttgag atgtgttaag 900
ggtttccaca agagaagaaa gccattgggt ccacaaagaa tcttgaacac tggtagaaag 960
aagtctacta aggactgttt gccatctcca agaggtttgc actctttcgc ttaa 1014

<210> 93

<211> 1014

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo artificial-optimizado con codón 9 para E coli

<400> 93

atgccgtctg ctgttgaagt tatctacatg gttctgatcg ctgggtgaact gaccatcggg 60
atctggggta acggtttcat cgttctgggt aactgcaccg gttggctgca gcgtcgtgac 120
tcttctgtta tcgacatcat cctggtttct ctggctatct ctcgatctg cgttctgtgc 180
gttgtttctg ctgaagggtt cgttctgctg ctgtctccgc acgcttacgc tcagaacgaa 240
accatcaaca cctgggacgc tttctggacc ctgtctaacc actcttctgt ttggttcacc 300
gcttgccctg ctatcttcta cctgctgaaa atcgctaaca tctctcaccg ggttttcctg 360
tggtctgaaac tgaacgttac ccgtgttggt ctgggtctgt tcctggcttc tttctgacc 420
tctatcatca tctctgtttt cctgaaagaa ggttcttggg gtcacgttga agttaaccac 480
gaagaaaaca tcacctggga attccgtgtt tctaaagctc cgtctgcttt caaactgate 540
atcctgaacc tgggtgctct gggtccgttc gctctgtgcc tgatctcttt cgttctgctg 600
ctgttctctc tgttccgtca cgctaaacag atgcagctgt acgctaccgg ttctcgtgac 660
tgctctaccg aagctcacat gcgtgctatc aaagctgtta ccctcttctt gctgttcttc 720
atcatgtact acgctgtttt cctgggtgtt acctcttctt tcttgatccc gcagggtcgt 780
ctggttctga tgttcggtgg tatcgttacc gttatcttcc cgtcttctca ctctttcatc 840
ctgatcatgg gtaactctaa actgcgtgaa gctttcttga aagttctgcg ttgcgttaaa 900
ggtttccaca aacgtcgtaa accgctgggt ccgcagcgta tcctgaacac cggtcgtaaa 960
aaatctacca aagactgcct gccgtctccg cgtgggtctgc actctttcgc ttaa 1014

10 <210> 94

<211> 903

<212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón RIO para C elegans

<400> 94

atgctttcta ttgttgaagg acttcttatt ttcattgctg tttctgaatc tgttcttgga	60
gttcttgga atggattcat tggacttggt aattgtatgg attgtgttaa aaataaaaaa	120
ttctctatga ttggattcat tttactgga cttgctactt ctagaatttg tcttattctt	180
attgttatgg ctgatggatt cattaaaatt ttctctccag atatgtattc ttctggacat	240
cttattgatt atatttctta tctttggatt attattaatc aatctaatat ttggttcgct	300
acttctcttt ctactttcta tttccttaa attgctaatt tctctcatca tatgttcctt	360
tggcttaaag gaagaattaa ttgggttctt ccacttctta tgggatctct tttcatttct	420
tggcttttca ctttcccaca aattgttaaa attctttctg attctaaagt tggaaatgga	480
aatgctactt ggcaacttaa tatgccaaaa tctgaattcc ttactaaaca aattcttggt	540
aatattggag ttcttcttct tttactctt ttcttatta ctgtttcct tcttattatt	600
tctctttgga gacattctag aagaatgcaa cttaatgtta ctggattcca agatccatct	660
actgaagctc atagaaagc tatgaaagt cttatttctt tcattattct tttcattctt	720
catttcattg gacttgctat tgaaattgct tgtttcacta tgccagaaaa aaaacttctt	780
ttcattttcg gaatgactac tactgttctt tatccatggg gacattcttt cattcttatt	840
cttggaatt ctaaacttaa acaagcttct cttagagctc ttcaacaagt taaatgttgt	900
5 taa	903

<210> 95

< 211> 903

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón RIO para Drosophila

<400> 95

atgctgtcca tcgtggaggg cctgctgac ttcacgccc tgtccgagtc cgtgctgggc	60
gtgctgggca acggcttcat cggcctggtg aactgcatgg actgcgtgaa gaacaagaag	120
ttctccatga tcggcttcat cttcacgggc ctggccacct cccgcatctg cctgatcctg	180
atcgtgatgg ccgacggctt catcaagatc ttctccccg acatgtactc ctccggccac	240
ctgatcgact acatctccta cctgtggatc atcatcaacc agtccaacat ctggttcgcc	300
acctccctgt ccaccttcta cttcctgaag atcgccaact tctccacca catgttcctg	360

tggtgaagg gccgcatcaa ctgggtgctg cccctgctga tgggtccct gttcatctcc	420
tggtgttca ccttccccca gatcgtgaag atcctgtccg actccaaggt gggcaacggc	480
aacgccacct ggcagctgaa catgccaag tccgagttcc tgaccaagca gatcctggtg	540
aacatcggcg tgctgctgct gttcacctg ttctgatca cctgcttcct gctgatcatc	600
tccctgtggc gccactcccg ccgcatgcag ctgaacgtga ccggcttcca ggaccctcc	660
accgaggccc acatgaaggc catgaagggt ctgatctcct tcatcatcct gttcatcctg	720
cacttcatcg gcctggccat cgagatcgcc tgcttcacca tgcccgagaa gaagctgctg	780
ttcatcttcg gcatgaccac caccgtgctg taccctggg gccactcctt catcctgatc	840
ctgggcaact ccaagctgaa gcaggcctcc ctgcgcgcc tgcagcaggt gaagtgtgc	900
taa	903

<210> 96

< 211> 903

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial optimizado con codón RIO para ser humano

<400> 96

atgctgagca tcgtggaggg cctgctgato ttcatcgccg tgagcgagag cgtgctgggc	60
gtgctgggca acggcttcat cggcctggtg aactgcatgg actgctgaa gaacaagaag	120
ttcagcatga tcggcttcat cttcacccgc ctggccacca gccgcatctg cctgatcctg	180
atcgtgatgg ccgacggctt catcaagatc ttcagccccg acatgtacag cagcgccac	240
ctgatcgact acatcagcta cctgtggatc atcatcaacc agagcaacat ctggttcgcc	300
accagcctga gcaccttcta cttcctgaag atcgccaact tcagccacca catgttcctg	360
tggtgaagg gccgcatcaa ctgggtgctg cccctgctga tgggcagcct gttcatcagc	420
tggtgttca ccttccccca gatcgtgaag atcctgagcg acagcaaggt gggcaacggc	480
aacgccacct ggcagctgaa catgccaag agcgagttcc tgaccaagca gatcctggtg	540
aacatcggcg tgctgctgct gttcacctg ttctgatca cctgcttcct gctgatcatc	600
agcctgtggc gccacagccg ccgcatgcag ctgaacgtga ccggcttcca ggacccagc	660
accgaggccc acatgaaggc catgaagggt ctgatcagct tcatcatcct gttcatcctg	720
cacttcatcg gcctggccat cgagatcgcc tgcttcacca tgcccgagaa gaagctgctg	780
ttcatcttcg gcatgaccac caccgtgctg taccctggg gccacagctt catcctgatc	840
ctgggcaaca gcaagctgaa gcaggccagc ctgcgcgcc tgcagcaggt gaagtgtgc	900
taa	903

10 <210> 97

< 211> 903

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón RIO para ratón

<400> 97

atgctgagca tcgtggaggg cctgctgac ttcatcgccg tgagcgagag cgtgctgggc	60
gtgctgggca acggcttcat cggcctggtg aactgcatgg actgctgaa gaacaagaag	120
ttcagcatga tcggcttcat cttcacgggc ctggccacca gcaggatctg cctgatcctg	180
atcgtgatgg ccgacggctt catcaagatc ttcagccccg acatgtacag cagcggccac	240
ctgatcgact acatcagcta cctgtggatc atcatcaacc agagcaacat ctggttcgcc	300
accagcctga gcaccttcta cttcctgaag atcgccaact tcagccacca catgttcctg	360
tggctgaagg gcaggatcaa ctgggtgctg cccctgctga tgggcagcct gttcatcagc	420
tggctgttca ccttccccca gatcgtgaag atcctgagcg acagcaagggt gggcaacggc	480
aacgccacct ggcagctgaa catgcccaag agcgagtcc tgaccaagca gatcctggtg	540
aacatcggcg tgctgctgct gttcacctg ttctgatca cctgcttcct gctgatcatc	600
agcctgtgga ggcacagcag gaggatgcag ctgaacgtga ccggcttcca ggacccagc	660
accgaggccc acatgaaggc catgaagggt ctgatcagct tcatcatcct gttcatcctg	720
cacttcatcg gcctggccat cgagatcgcc tgcttcacca tgcccgagaa gaagctgctg	780
ttcatcttcg gcatgaccac caccgtgctg taccctggg gccacagctt catcctgac	840
ctgggcaaca gcaagctgaa gcaggccagc ctgaggcccc tgcagcaggt gaagtgtgc	900
5 taa	903

<210> 98

< 211> 903

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón RIO para S cerevisiae

<400> 98

atgttgtcta tcgttgaagg tttgttgatc ttcatcgctg tttctgaatc tgttttgggt	60
gttttgggta acggtttcat cggtttggtt aactgtatgg actgtgttaa gaacaagaag	120
ttctctatga tcggtttcat cttcactggt ttggctactt ctagaatctg tttgatcttg	180
atcgttatgg ctgacggttt catcaagatc ttctctocag acatgtactc ttctggtcac	240
ttgatcgact acatctctta cttgtggatc atcatcaacc aatctaacat ctggttcgct	300
acttctttgt ctactttcta cttcttgaag atcgctaact tctctacca catgttcttg	360

tgggtgaagg gtagaatcaa ctgggttttg ccattgttga tgggttcttt gttcatctct 420
 tgggtgttca ctttcccaca aatcgtaag atcttgtctg actctaaggt tggtaacggt 480
 aacgctactt ggcaattgaa catgccaaag tctgaattct tgactaagca aatcttggtt 540
 aacatcggtg ttttgttggt gttcactttg ttcttgatca cttgtttctt gttgatcatc 600
 tctttgtgga gacactctag aagaatgcaa ttgaacgta ctggtttcca agacccatct 660
 actgaagctc acatgaaggc tatgaagggt ttgatctctt tcatcatctt gttcatcttg 720
 cacttcatcg gtttggctat cgaaatcgct tgcttcaacta tgccagaaaa gaagttgttg 780
 ttcatcttcg gtatgactac tactgttttg taccatggg gtcactcttt catcttgatc 840
 ttgggtaact ctaagttgaa gcaagcttct ttgagagctt tgcaacaagt taagtgttgt 900
 taa 903

<210> 99

< 211> 903

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón RIO para E coli

<400> 99

atgctgtcta tcgttgaagg tctgctgato ttcatogctg tttotgaatc tgttctgggt 60
 gttctgggta acggtttcat cggctctggt aactgcatgg actgcgttaa aaacaaaaaa 120
 ttctctatga tcggtttcat cttcacgggt ctggctacct ctgctatctg cctgatcctg 180
 atcgttatgg ctgaacggtt catcaaaaatc ttctctcggg acatgtactc ttctgggtcac 240
 ctgatcgact acatctctta cctgtggatc atcatcaacc agtctaacat ctggttcgct 300
 acctctctgt ctaccttcta cttcctgaaa atcgctaact tctctacca catgttcctg 360
 tggctgaaag gtcgtatcaa ctgggttctg ccgctgctga tgggttctct gttcatctct 420
 tggctgttca ccttcccga gatcgtaaa atcctgtctg actctaaagt tggtaacggt 480
 aacgctacct ggcagctgaa catgccgaaa tctgaattcc tgaccaaaaca gatcctggtt 540
 aacatcggtg ttctgctgct gttcacctctg ttcttgatca cctgcttcct gctgatcatc 600
 tctctgtggc gtcactctcg tcgtatgcag ctgaacgta ccggtttcca ggaccctct 660
 accgaagctc acatgaaagc tatgaaaggt ctgatctctt tcatcatcct gttcatcctg 720
 cacttcatcg gtctggctat cgaaatcgct tgcttcacca tgccggaaaa aaaactgctg 780
 ttcatcttcg gtatgaccac caccgttctg taccctggg gtcactcttt catcctgatc 840
 ctgggtaact ctaaaactgaa acaggcttct ctgctgctc tgcagcaggt taaatgctgc 900
 taa 903

10 <210> 100

< 211> 930

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R12 para C elegans

<400> 100

atggccttctg	ttcttaaaaa	tggtttcatg	attcttttcg	ctggagaatt	cattatggga	60
attcttggaa	atggattcat	tattcttggt	aattgtattg	attggattag	aaattggaaa	120
ttcttcgtta	ttgatttcat	tattacttgt	cttgctatct	ctagaattgt	tcttctttgt	180
attattattc	ttggaattgg	acttgatggt	ccatgtgaag	aaatttggaa	taaaaataat	240
caacttatta	gattcgaaat	tctttggact	ggatctaatt	atttctgtat	tacttgtact	300
acttgtcttt	ctgttttcta	tttcttcaa	attgctaatt	tctotaatcc	acttttcctt	360
tggattaaat	ggagaattca	taaagtctt	cttactattg	ttcttgctgc	tggtttctct	420
ttctgtcttt	ctcttccatt	caaagatact	gttttcactt	ctcttattaa	aaataaagtt	480
aatgtcgaaa	gaaattggac	tggttctttc	actactagaa	cttatgaact	tttcctttct	540
catatgcttc	ttaatattat	gttcattatt	ccattcgctg	tttctcttgc	ttctttcgtt	600
cttcttattt	gttctctttg	gtctcatact	agacaaatga	aaggaagagg	aggagatcca	660
actactaaag	ttcatgttag	agctatgaaa	gctatgattt	ctttccttct	tttcttcttc	720
atgtattatc	tttctactat	tatgatgaat	cttgcttatg	ttattcttga	ttctcttggt	780
gctaaaattt	tcgctaatac	tcttgttttc	ctttatccat	ctggacatac	tttccttctt	840
attcttttga	cttctaaact	taaacaagct	tctcttttggt	ttcttaaaaa	acttaaatgt	900
5	cttcacttta	gaaaaccaac	tagaccataa			930

<210> 101

< 211> 930

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R12 para Drosophila

<400> 101

atggcctccg	tgctgaagaa	cgtgttcatg	atcctgttcg	ccggcgagtt	catcatgggc	60
atcctgggca	acggcttcat	catcctggtg	aactgcatcg	actggatccg	caactggaag	120
ttcttcgtga	tcgacttcat	catcacctgc	ctggccatct	cccgcatcgt	gctgctgtgc	180
atcatcatcc	tgggcatcgg	cctggacgtg	ccctgcgagg	agatctggaa	caagaacaac	240
cagctgatcc	gcttcgagat	cctgtggacc	ggctccaact	acttctgcat	cacctgcacc	300
acctgcctgt	ccgtgttcta	cttcttcaag	atcgccaact	tctccaaccc	cctgttcctg	360

tggatcaagt ggcgcatcca caaggtgctg ctgaccatcg tgctggccgc cgtgttctcc 420
 ttctgcctgt ccctgccctt caaggacacc gtgttcacct ccctgatcaa gaacaagggtg 480
 aacgccgagc gcaactggac cgtgtccttc accaccogca cctacgagct gttcctgtcc 540
 cacatgctgc tgaacatcat gttcatcatc cccttcgccg tgccctggc ctccttcgtg 600
 ctgctgatct gctccctgtg gtcccacacc cgccagatga agggccgcgg cggcgacccc 660
 accaccaagg tgcacgtgcg cgccatgaag gccatgatct ccttcctgct gttcttcttc 720
 atgtactacc tgtccacat catgatgaac ctggcctacg tgatcctgga ctccttggtg 780
 gccaaagatct tcgccaacac cctggtgttc ctgtaccct ccggccacac cttcctgctg 840
 atcctgtgga cctccaagct gaagcaggcc tccctgtgcg tgctgaagaa gctgaagtgc 900
 ctgcacctgc gcaagcccac cggcccctaa 930

<210> 102

< 211> 930

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R12 para ser humano

<400> 102

atggccagcg tgctgaagaa cgtgttcatg atcctgttcg ccggcgagtt catcatgggc 60
 atcctgggca acggcttcat catcctggtg aactgcatcg actggatccg caactggaag 120
 ttcttcgtga tcgacttcat catcacctgc ctggccatca gccgcatcgt gctgctgtgc 180
 atcatcatcc tgggcatcgg cctggacgtg ccctgcgagg agatctggaa caagaacaac 240
 cagctgatcc gcttcgagat cctgtggacc ggcagcaact acttctgcat cacctgcacc 300
 acctgcctga gcgtgttcta cttcttcaag atcgccaact tcagcaacct cctgttcctg 360
 tggatcaagt ggcgcatcca caaggtgctg ctgaccatcg tgctggccgc cgtgttcagc 420
 ttctgcctga gcctgccctt caaggacacc gtgttcacca gcctgatcaa gaacaagggtg 480
 aacgccgagc gcaactggac cgtgagcttc accaccogca cctacgagct gttcctgagc 540
 cacatgctgc tgaacatcat gttcatcatc cccttcgccg tgagcctggc cagcttcgtg 600
 ctgctgatct gcagcctgtg gagccacacc cgccagatga agggccgcgg cggcgacccc 660
 accaccaagg tgcacgtgcg cgccatgaag gccatgatca gcttcctgct gttcttcttc 720
 atgtactacc tgagcaccat catgatgaac ctggcctacg tgatcctgga cagcctggtg 780
 gccaaagatct tcgccaacac cctggtgttc ctgtacccca gcggccacac cttcctgctg 840
 atcctgtgga ccagcaagct gaagcaggcc agcctgtgcg tgctgaagaa gctgaagtgc 900
 ctgcacctgc gcaagcccac cggcccctaa 930

10 <210> 103

< 211> 930

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R12 para ratón

<400> 103

atggccagcg	tgctgaagaa	cgtgttcacg	atcctgttcg	ccggcgagtt	catcatgggc	60
atcctgggca	acggcttcat	catcctggcg	aactgcatcg	actggatcag	gaactggaag	120
ttcttcgtga	tcgacttcat	catcacctgc	ctggccatca	gcaggatcgt	gctgctgtgc	180
atcatcatcc	tgggcatcgg	cctggacgtg	ccctgcgagg	agatctggaa	caagaacaac	240
cagctgatca	ggttcgagat	cctgtggacc	ggcagcaact	acttctgcat	cacctgcacc	300
acctgcctga	gcgtgttcta	cttcttcaag	atcgccaact	tcagcaaccc	cctgttcctg	360
tggatcaagt	ggaggatcca	caagggtctg	ctgaccatcg	tgctggccgc	cgtgttcagc	420
ttctgcctga	gcctgccctt	caaggacacc	gtgttcacca	gcctgatcaa	gaacaagggtg	480
aacgccgaga	ggaactggac	cgtgagcttc	accaccagga	cctacgagct	gttcctgagc	540
cacatgctgc	tgaacatcat	gttcatcatc	cccttcgccc	tgagcctggc	cagcttcgtg	600
ctgctgatct	gcagcctgtg	gagccacacc	aggcagatga	agggcagggg	cggcgacccc	660
accaccaagg	tgacagtgag	ggccatgaag	gccatgatca	gcttctctgt	gttcttcttc	720
atgtactacc	tgagcaccat	catgatgaac	ctggcctacg	tgatcctgga	cagcctgggtg	780
gccaagatct	tcgccaacac	cctggtgttc	ctgtacccca	gcggccacac	cttcctgctg	840
atcctgtgga	ccagcaagct	gaagcaggcc	agcctgtgcg	tgctgaagaa	gctgaagtgc	900
5	ctgcacctga	ggaagccac	caggccctaa			930

<210> 104

< 211> 930

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R12 para S cerevisiae

<400> 104

atggcttctg	ttttgaagaa	cgttttcatg	atcttggttcg	ctggtgaatt	catcatgggt	60
atcttgggta	acggtttcat	catcttggtt	aactgtatcg	actggatcag	aaactggaag	120
ttcttcgtta	tcgacttcat	catcacttgt	ttggctatct	ctagaatcgt	tttggttgtt	180
atcatcatct	tgggtatcgg	tttggacgtt	ccatgtgaag	aaatctggaa	caagaacaac	240
caattgatca	gattcgaaat	cttgtggact	ggttctaact	acttctgtat	cacttgtact	300
acttgtttgt	ctgttttcta	cttcttcaag	atcgctaact	tctctaaccc	attgttcttg	360

tggatcaagt ggagaatcca caaggttttg ttgactatcg ttttggctgc tgttttctct 420
 ttctgtttgt ctttgccatt caaggacact gttttcactt ctttgatcaa gaacaagggt 480
 aacgctgaaa gaaactggac tgtttctttc actactagaa cttacgaatt gttcttgtct 540
 cacatgttgt tgaacatcat gttcatcatc ccattcgctg tttctttggc ttctttcgtt 600
 ttgttgatct gttctttgtg gtctcacact agacaaatga agggtagagg tggtagacca 660
 actactaagg ttcacgttag agctatgaag gctatgatct ctttcttgtt gttcttcttc 720
 atgtactact tgtctactat catgatgaac ttggcttacg ttatcttggg ctctttgggt 780
 gctaagatct tcgctaacac tttggttttc ttgtacctat ctggtcacac tttcttgttg 840
 atcttgtgga cttctaagtt gaagcaagct tctttgtgtg ttttgaagaa gttgaagtgt 900
 ttgcacttga gaaagccaac tagaccataa 930

<210> 105

< 211> 930

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R12 para E coli

<400> 105

atggcttctg ttctgaaaaa cggtttcatg atcctgttcg ctggatgaatt catcatgggt 60
 atcctgggta acggtttcat catcctgggt aactgcatcg actggatccg taactggaaa 120
 ttcttcgtta tcgacttcat catcacctgc ctggctatct ctcgatcgt tctgctgtgc 180
 atcatcatcc tgggtatcgg tctggacggt ccgtgcgaag aaatctggaa caaaaacaac 240
 cagctgatcc gtttcgaaat cctgtggacc ggttctaact acttctgcat cacctgcacc 300
 acctgcctgt ctgttttcta cttcttcaaa atcgtaact tctctaaccg gctgttcctg 360
 tggatcaaat ggcgtatcca caaagttctg ctgaccatcg ttctggctgc tgttttctct 420
 ttctgcctgt ctctgccgtt caaagacacc gttttcactt ctctgatcaa aaacaaagtt 480
 aacgctgaac gtaactggac cggtttcttc accaccgta cctacgaact gttcctgtct 540
 cacatgctgc tgaacatcat gttcatcatc ccgttcgctg tttctctggc ttctttcgtt 600
 ctgctgatct gctctctgtg gtctcacacc cgtcagatga aaggctcgtg tggtagaccg 660
 accaccaaaag ttcacgttcg tgctatgaaa gctatgatct ctttcctgct gttcttcttc 720
 atgtactacc tgtctaccat catgatgaac ctggcttacg ttatcctgga ctctctgggt 780
 gctaaaatct tcgctaacac cctggttttc ctgtacctgt ctggtcacac cttcctgctg 840
 atcctgtgga cctctaaact gaaacaggct tctctgtgcg ttctgaaaaa actgaaatgc 900
 ctgcacctgc gtaaaccgac ccgtccgtaa 930

10 <210> 106

< 211> 1005

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R38 para C elegans

<400> 106

atgcttgctc ttactccagt tattactgtt tcttatgaag ttaaactctgc tttccttttc	60
ctttctattc ttgaattcac tgttgagatt cttgctaag ctttcatttt ccttgtaaat	120
ttctgggatg ttgttagaaa acaaccactt tctaattgtg atcttattct tctttctott	180
tctcttacta gacttttcct tcatggactt ctttccttg atgctcttca acttacttat	240
ttccaaagaa tgaagatcc actttctctt tcttatcaaa ctattattat gctttggatg	300
attactaatc aagttggact ttggcttact acttgtcttt ctcttcttta ttgttctaaa	360
attgctagat tctctcatc tcttcttcat tgtgttgctt cttgggttc tagaaaagt	420
ccacaaatgc ttcttgagc tatgcttttc tcttgatttt gtactgctat ttgtcttggg	480
gatttcttct ctgagatctgg attcacttcc actactatgc ttttcgttaa taatactgaa	540
ttcaatcttc aaattgctaa actttcttcc tatcattctt tcattttctg tactcttgc	600
tctattccat ctcttctttt ctctcttatt tcttctggag ttcttattgt ttctcttggg	660
agacatatga gaactatgag agctaaaact aaagattctc atgatccatc tcttgaagct	720
catattaaag ctcttagatc tcttgcttct ttcctttgtc tttatgttgt ttctttctgt	780
gctgctcttg tttctgttcc acttcttatg ctttggcata ataaaattgg agttatgatt	840
tgtgttggaa ttcttgctgc ttgtccatct attcatgctg ctattcttat ttctggaaat	900
gctaaactta gaagagctgt tgaactatt cttctttggg ttcaaaattc tcttaaaatt	960
5 ggagctgac ataaagctga tgctagaact ccaggacttt gttaa	1005

<210> 107

< 211> 1005

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R38 para Drosophila

<400> 107

atgctggccc tgaccccggt gatcacgctg tctacgagg tgaagtccgc cttcctgttc	60
ctgtccatcc tggagttcac cgtgggcgtg ctggccaacg ccttcatctt cctgggaa	120
ttctgggacg tgggtgcgaa gcagccctg tccaactgcg acctgacct gctgtccctg	180
tccctgaccc gcctgttctt gcacggcctg ctgttcttgg acgcccctgca gctgacctac	240
ttccagcgca tgaaggaccc cctgtccctg tctaccaga ccatcatcat gctgtggatg	300

ES 2 797 547 T3

```

atcaccaacc aggtgggcct gtggctgacc acctgcctgt ccctgctgta ctgctccaag 360
atcgcccgtc tctcccacac cctgctgcac tgcgtggcct cctgggtgtc cgcgaagggtg 420
ccccagatgc tgcctgggagc catgctgttc tcctgcatct gcaccgccat ctgcctgggc 480
gacttcttct cccgctccgg cttcaccttc accaccatgc tgttcgtgaa caacaccgag 540
ttcaacctgc agatcgccaa gctgtccttc taccactcct tcatcttctg caccctggcc 600
tccatccctc cctgctgtt cttcctgata tcctccggcg tgcctgctgt gtccttgggc 660
cgccacatgc gcaccatgcg cgccaagacc aaggactccc acgacccctc cctggaggcc 720
cacatcaagg cctgcgctc cctgggtgtc ttctgtgtcc tgtacgtggt gtccttctgc 780
gccgcccctg tgcctgtgac cctgctgatg ctgtggcaca acaagatcgg cgtgatgata 840
tgcgtgggca tcctggccgc ctgcccctcc atccacgccg ccacccctgat ctccggcaac 900
gccaagctgc gccgcgccgt ggagaccatc ctgctgtggg tgcagaactc cctgaagatc 960
ggcgccgacc acaaggccga cgcccgcacc cccggcctgt gctaa 1005

```

<210> 108

< 211> 1005

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R38 para ser humano

<400> 108

```

atgctggccc tgacccccgt gatcacctgt agctacgagg tgaagagcgc cttcctgttc 60
ctgagcatcc tggagttcac cgtgggcgtg ctggccaacg ccttcatctt cctgggtgaa 120
ttctgggacg tgggtgcgaa gcagcccctg agcaactgcg acctgatcct gctgagcctg 180
agcctgaccc gcctgttctt gcacggcctg ctgttcctgg acgccctgca gctgacctac 240
ttccagcgca tgaaggaccc cctgagcctg agctaccaga ccacatcat gctgtggatg 300
atcaccaacc aggtgggcct gtggctgacc acctgcctga gcctgctgta ctgcagcaag 360
atcgcccgtc tcagccacac cctgctgcac tgcgtggcca gctgggtgag cgcgaagggtg 420
ccccagatgc tgcctgggagc catgctgttc agctgcatct gcaccgccat ctgcctgggc 480
gacttcttca gccgcagcgg cttcaccttc accaccatgc tgttcgtgaa caacaccgag 540
ttcaacctgc agatcgccaa gctgagcttc taccacagct tcatcttctg caccctggcc 600
agcatcccca gcctgctgtt cttcctgata agcagcgggc tgcctgctgt gagcctgggc 660
cgccacatgc gcaccatgcg cgccaagacc aaggacagcc acgacccag cctggaggcc 720
cacatcaagg cctgcgcgag cctgggtgagc ttctgtgtcc tgtacgtggt gagcttctgc 780
gccgcccctg tgagcgtgac cctgctgatg ctgtggcaca acaagatcgg cgtgatgata 840
tgcgtgggca tcctggccgc ctgcccagc atccacgccg ccacccctgat cagcggaac 900
gccaagctgc gccgcgccgt ggagaccatc ctgctgtggg tgcagaacag cctgaagatc 960
ggcgccgacc acaaggccga cgcccgcacc cccggcctgt gctaa 1005

```

10

<210> 109

< 211> 1005

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

5 <220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R38 para ratón

<400> 109

atgctggccc tgacccccgt gatacccggt agctacgagg tgaagagcgc cttcctgttc	60
ctgagcatcc tggagttcac cgtgggcgtg ctggccaacg ccttcattctt cctgggtgaac	120
ttctgggacg tgggtaggaa gcagcccctg agcaactgag acctgatcct gctgagcctg	180
agcctgacca ggctgttcct gcacggcctg ctgttcctgg acgccctgca gctgacctac	240
ttccagagga tgaaggacct cctgagcctg agctaccaga ccatcatcat gctgtggatg	300
atcaccaacc aggtgggcct gtggctgacc acctgcctga gcctgctgta ctgcagcaag	360
atcgccaggt tcagccacac cctgctgcac tgcgtggcca gctgggtgag caggaagggtg	420
ccccagatgc tgcgtggcgc catgctgttc agctgcatct gcaccgccat ctgcctgggc	480
gactttctca gcaggagcgg cttcaccttc accaccatgc tgttcgtgaa caacaccgag	540
ttcaacctgc agatogccaa gctgagcttc taccacagct tcatcttctg caccctggcc	600
agcatcccca gcctgctgtt cttcctgatc agcagcggcg tgcctgatcgt gagcctgggc	660
aggcacatga ggaccatgag ggccaagacc aaggacagcc acgaccccag cctggaggcc	720
cacatcaagg ccctgaggag cctggtgagc ttctgtgccc tgtacgtggt gagcttctgc	780
gccgccctgg tgagcgtgcc cctgctgatg ctgtggcaca acaagatcgg cgtgatgatc	840
tgcgtgggca tcctggccgc ctgcccagc atccacgccg ccatcctgat cagcggcaac	900
gccaagctga ggagggccgt ggagaccatc ctgctgtggg tgcagaacag cctgaagatc	960
ggcgccgacc acaaggccga cgccaggacc cccggcctgt gctaa	1005

<210> 110

10 < 211> 1005

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R38 para S cerevisiae

15 <400> 110

atgttggttt tgactccagt tatcactgtt tcttacgaag ttaagtctgc tttcttgttc	60
ttgtctatct tggaaattcac tgttggtgtt ttggctaacg ctttcatctt cttggttaac	120

ttctgggacg ttgttagaaa gcaaccattg tctaactgtg acttgatctt gttgtctttg	180
tctttgacta gattgttctt gcacgggttg ttgttcttgg acgctttgca attgacttac	240
ttccaaagaa tgaaggaccc attgtctttg tcttaccaaa ctatcatcat gttgtggatg	300
atcactaacc aagttggttt gtggttgact acttgtttgt ctttgttgta ctgttctaag	360
atcgctagat tctctcacac tttgttgac tgtgttgctt cttgggtttc tagaaagggt	420
ccacaaatgt tgttgggtgc tatgttggtc tcttgatatc gtactgctat ctgtttgggt	480
gacttcttct ctagatctgg ttccactttc actactatgt tgttcgttaa caacactgaa	540
ttcaacttgc aaatogctaa gttgtcttcc taccactctt tcatctcttg tactttgggt	600
tctatcccat ctttgttggt cttcttgatc tcttctgggt ttttgatcgt ttctttgggt	660
agacacatga gaactatgag agctaagact aaggactctc acgacccatc tttggaagct	720
cacatcaagg ctttgagatc tttgggttct ttcttgtgtt tgtacgttgt ttctttctgt	780
gctgctttgg tttctgttcc attgttgatg ttgtggcaca acaagatcgg tgttatgac	840
tgtgttggtg tcttggtgc ttgtccatct atccacgtg ctatcttgat ctctggtaac	900
gctaagttga gaagagctgt tgaaactatc ttgttgggg ttcaaaactc tttgaagatc	960
gggtgctgacc acaaggctga cgctagaact ccaggtttgt gttaa	1005

<210> 111

< 211> 1005

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R38 para E coli

<400> 111

atgctggctc tgaccccggt tatcacggt tcttacgaag ttaaactctgc tttcctgttc	60
ctgtctatcc tggaaattcac cggttggtgt ctggctaacg ctttcatctt cctggttaac	120
ttctgggacg ttgttcgtaa acagccgctg tctaactgcg acctgatcct gctgtctctg	180
tctctgaccc gtctgttctt gcacggctct ctgttcttgg acgctctgca gctgacctac	240
ttccagcgta tgaagaccc gctgtctctg tcttaccaga ccatcatcat gctgtggatg	300
atcaccaacc aggttggtct gtggctgacc acctgcctgt ctctgctgta ctgctctaaa	360
atcgctcgtt tctctcacac cctgctgcac tgcgttgctt cttgggtttc tcgtaaagtt	420
ccgcagatgc tgctgggtgc tatgctgttc tcttgcatct gcacccgctat ctgcctgggt	480
gacttcttct ctcggttctgg ttccacttcc accaccatgc tgttcgttaa caacaccgaa	540
ttcaacctgc agatogctaa actgtcttcc taccactctt tcatctcttg caccctgggt	600
tctatcccggt ctctgctgtt cttcttgatc tcttctgggt ttctgatcgt ttctctgggt	660
cgtcacatgc gtaccatgct tgctaaaacc aaagaactctc acgacccgct tctggaagct	720

ES 2 797 547 T3

```

cacatcaaag ctctgcgttc tctggtttct ttctgtgcc tgtacgttgt ttctttctgc 780
gctgctctgg tttctgttcc gctgctgatg ctgtggcaca acaaaatcgg tgttatgac 840
tgcgttggtta tcctggctgc ttgcccgctc atccacgctg ctatcctgat ctctggtaac 900
gctaaactgc gtcgtgctgt tgaaccatc ctgctgtggg ttcagaactc tctgaaaatc 960
ggtgctgacc acaaagctga cgctcgtacc ccgggtctgt gctaa 1005

```

<210> 112

< 211> 969

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R42 para C elegans

<400> 112

```

atgcttgctg gacttgataa aattttcctt actctttcta ctgctgaatt cgttattgga 60
atgtctggaa atgttttcgt tggacttggt aattgttctg aatggattaa aaatcaaaaa 120
atctctttcg ttgatttcat tcttacttgt cttgctcttt ctagaattac tcaacttctt 180
gtttctcttt ggcaatcttt cgttatgact cttctccac cattctattc tacttgga 240
tctgctaaac ttattactct tctttggaga attactaatc attggactac ttggttca 300
acttgtcttt ctattttcta tcttcttaa attgtcatt tctctcattc tttcttcctt 360
tggcttaaat ggagaactaa tagagttggt cttgctattc ttgttctttc tcttccattc 420
cttcttttcg atttcttgt tcttgaatct cttaatgatt tcttcttaa tgtttatggt 480
atggatgaat ctaatcttac tcttcatact aatgattgta aatctcttta tattaact 540
cttattcttc tttctttctc ttatactatt ccaattgttc tttctcttac ttctcttgt 600
cttcttttcc tttctcttgt tagacatatt agaaatcttc aacttaatgt tatgggatct 660
ggagatgctt ctactcaagc tcataaagga gctattaaaa tggttatgtc tttccttctt 720
cttttcaactg ttcatcttct ctctattcaa cttactaatt ggatgcttct tattttctgg 780
aataataaat tcactaaatt cattatgctt gctatttatg ttttccatc tggacattct 840
cttattctta ttcttggaaa ttctaaact agacaaactg ctcttaaagt tcttagacat 900
cttaaatcta ctcttaaaag agaaaaaact gtttcttctc ttcaaattga tgttccagga 960
tctttctaa 969

```

10 <210> 113

< 211> 969

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R42 para Drosophila

<400> 113

```

atgctggccg gcctggacaa gatcttcctg accctgtcca ccgccgagtt cgtgatcggc      60
atgtccggca acgtgttcgt gggcctggtg aactgcctcg agtggatcaa gaaccagaag      120
atctccttcg tggacttcat cctgacctgc ctggccctgt ccgcacacac ccagctgctg      180
gtgtccctgt ggcagtcctt cgtgatgacc ctgtccccc ccttctactc cacctggaag      240
tccgccaagc tgatcaccct gctgtggcgc atcaccaacc actggaccac ctggttcacc      300
acctgcctgt ccatcttcta cctgctgaag atcgccactc tctccactc cttcttcctg      360
tggctgaagt ggcgcaccaa ccgcgtggtg ctggccatcc tgggtgctgtc cctgcccttc      420
ctgctgttcg acttcctggt gctggagtc ctagaacgact tcttcctgaa cgtgtacgtg      480
atggacgagt ccaacctgac cctgcacacc aacgactgca agtccctgta catcaagacc      540
ctgatcctgc tgtccttctc ctacaccatc cccatcgtgc tgtccctgac ctccctggtg      600
ctgctgttcc tgtccctggt ggcgcacatc cgcaacctgc agctgaacgt gatgggctcc      660
ggcgacgcct ccacccaggc ccacaagggc gccatcaaga tggatgatgtc cttcctgctg      720
ctgttcaccg tgcaacttctt ctccatccag ctgaccaact ggatgctgct gatcttctgg      780
aacaacaagt tcaccaagtt catcatgctg gccatctacg tgttcccctc cggccactcc      840
ctgatcctga tcctgggcaa ctccaagctg cgccagaccg ccctgaaggt gctgcgccac      900
ctgaagtcca cctgaagcg cgagaagacc gtgtcctccc tgcagatcga cgtgcccggc      960
tccttctaa                                     969

```

<210> 114

< 211> 969

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R42 para ser humano

<400> 114

```

atgctggccg gcctggacaa gatcttcctg accctgagca ccgccgagtt cgtgatcggc      60
atgagcggca acgtgttcgt gggcctggtg aactgcagcg agtggatcaa gaaccagaag      120
atcagcttcg tggacttcat cctgacctgc ctggccctga gccgcacac ccagctgctg      180
gtgagcctgt ggcagagctt cgtgatgacc ctgagccccc ccttctacag cacctggaag      240
agcgccaagc tgatcaccct gctgtggcgc atcaccaacc actggaccac ctggttcacc      300
acctgcctga gcatcttcta cctgctgaag atcgccactc tcagccacag cttcttcctg      360
tggctgaagt ggcgcaccaa ccgcgtggtg ctggccatcc tgggtgctgag cctgcccttc      420
ctgctgttcg acttcctggt gctggagagc ctgaacgact tcttcctgaa cgtgtacgtg      480
atggacgaga gcaacctgac cctgcacacc aacgactgca agagcctgta catcaagacc      540

```

ctgatcctgc tgagcttcag ctacaccatc cccatcgtgc tgagcctgac cagcctggtg 600
ctgctgttcc tgagcctggt gcgccacatc cgcaacctgc agctgaacgt gatgggcagc 660
ggcgacgcca gcacccaggc ccacaagggc gccatcaaga tggatgatgag cttcctgctg 720
ctgttcacccg tgcacttctt cagcatccag ctgaccaact ggatgctgct gatcttctgg 780
aacaacaagt tcaccaagtt catcatgctg gccatctacg tgttccccag cggccacagc 840
ctgatcctga tcctgggcaa cagcaagctg cgccagaccg ccctgaaggt gctgcgccac 900
ctgaagagca ccctgaagcg cgagaagacc gtgagcagcc tgcagatcga cgtgcccggc 960
agcttctaa 969

<210> 115

< 211> 969

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R42 para ratón

<400> 115

atgctggccg gcctggacaa gatcttcctg accctgagca ccgccgagtt cgtgatcggc 60
atgagcggca acgtgttcgt gggcctggtg aactgcagcg agtggatcaa gaaccagaag 120
atcagcttcg tggacttcat cctgacctgc ctggccctga gcaggatcac ccagctgctg 180
gtgagcctgt ggcagagctt cgtgatgacc ctgagccccc ctttctacag cacctggaag 240
agcgccaagc tgatcaccct gctgtggagg atcaccaacc actggaccac ctggttcacc 300
acctgcctga gcatcttcta cctgctgaag atcgcccact tcagccacag cttcttcctg 360
tggctgaagt ggaggaccaa cagggtggtg ctggccatcc tggatgctgag cctgcccttc 420
ctgctgttcg acttcctggt gctggagagc ctgaacgact tcttcctgaa cgtgtacgtg 480
atggacgaga gcaacctgac cctgcacacc aacgactgca agagcctgta catcaagacc 540
ctgatcctgc tgagcttcag ctacaccatc cccatcgtgc tgagcctgac cagcctggtg 600
ctgctgttcc tgagcctggt gaggcacatc aggaacctgc agctgaacgt gatgggcagc 660
ggcgacgcca gcacccaggc ccacaagggc gccatcaaga tggatgatgag cttcctgctg 720
ctgttcacccg tgcacttctt cagcatccag ctgaccaact ggatgctgct gatcttctgg 780
aacaacaagt tcaccaagtt catcatgctg gccatctacg tgttccccag cggccacagc 840
ctgatcctga tcctgggcaa cagcaagctg aggcagaccg ccctgaaggt gctgaggcac 900
ctgaagagca ccctgaagag ggagaagacc gtgagcagcc tgcagatcga cgtgcccggc 960
agcttctaa 969

10 <210> 116

< 211> 969

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R42 para S cerevisiae

<400> 116

atgttggtcg	gtttggacaa	gatcttcttg	actttgtcta	ctgctgaatt	cgttatcggt	60
atgtctggta	acgttttcgt	tggtttggtt	aactgttctg	aatggatcaa	gaaccaaag	120
atctctttcg	ttgacttcat	cttgacttgt	ttggctttgt	ctagaatcac	tcaattgttg	180
gtttctttgt	ggcaatcttt	cgttatgact	ttgtctccac	cattctactc	tacttggaag	240
tctgctaagt	tgatcacttt	gttgtggaga	atcactaacc	actggactac	ttggttcact	300
acttgtttgt	ctatcttcta	cttgttgaag	atcgctcact	tctctcactc	tttcttcttg	360
tggttgaagt	ggagaactaa	cagagtgtt	ttggctatct	tggttttgtc	tttgccattc	420
ttgttggtcg	acttcttggt	tttggaatct	ttgaacgact	tcttcttgaa	cgtttacgtt	480
atggacgaat	ctaaactgac	tttgcacact	aacgactgta	agtctttgta	catcaagact	540
ttgatcttgt	tgtctttctc	ttacactatc	ccaatcggtt	tgtctttgac	ttctttgggt	600
ttgttgttct	tgtctttggt	tagacacatc	agaaacttgc	aattgaacgt	tatgggttct	660
ggtgacgctt	ctactcaagc	tcacaagggt	gctatcaaga	tggttatgtc	tttcttggtg	720
ttgttcaactg	ttcacttctt	ctctatccaa	ttgactaact	ggatgttgtt	gatcttctgg	780
aacaacaagt	tcactaagtt	catcatgttg	gctatctacg	ttttcccatc	tggtcactct	840
ttgatcttga	tcttgggtta	ctctaagttg	agacaaactg	ctttgaaggt	tttgagacac	900
ttgaagtcta	ctttgaagag	agaaaagact	gtttcttctt	tgcaaatacg	cgttccaggt	960
tctttctaa						969

5 <210> 117

< 211> 969

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R42 para E coli

<400> 117

atgctggctg	gtctggacaa	aatcttcttg	accctgtcta	ccgctgaatt	cgttatcggt	60
atgtctggta	acgttttcgt	tggcttggtt	aactgctctg	aatggatcaa	aaaccagaaa	120
atctctttcg	ttgacttcat	cctgacctgc	ctggctctgt	ctcgtatcac	ccagctgctg	180
gtttctctgt	ggcagtcctt	cgttatgacc	ctgtctccgc	cgttctactc	tacctggaaa	240
tctgctaaac	tgatcaccct	gctgtggcgt	atcaccaacc	actggaccac	ctgggttcacc	300
acctgcctgt	ctatcttcta	cctgctgaaa	atcgctcact	tctctcactc	tttcttcttg	360

tggctgaaat ggcgtaccaa ccgtgttggt ctggctatcc tggttctgtc tctgccgttc 420
 ctgctgttcg acttcctggg tctggaatct ctgaacgact tcttcctgaa cgtttacgtt 480
 atggacgaat ctaacctgac cctgcacacc aacgactgca aatctctgta catcaaaacc 540
 ctgatcctgc tgtctttctc ttacaccatc ccgatcgttc tgtctctgac ctctctgggt 600
 ctgctgttcc tgtctctggg tcgtcacatc cgtaacctgc agctgaacgt tatgggttct 660
 ggtgacgctt ctacccaggc tcacaaaggt gctatcaaaa tggttatgtc tttcctgctg 720
 ctgttcaccg ttcacttctt ctctatccag ctgaccaact ggatgctgct gatcttctgg 780
 aacaacaaat tcaccaaatt catcatgctg gctatctacg ttttccgctc tggtcactct 840
 ctgatcctga tcctgggtaa ctctaaactg cgtcagaccg ctctgaaagt tctgcgtcac 900
 ctgaaatcta ccctgaaacg tgaaaaaacc gtttcttctc tgcagatcga cgttcgggtt 960
 tctttctaa 969

<210> 118

< 211> 900

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R43 para C elegans

<400> 118

atggttactg ctcttccatc tattttctct attgttggtt ttattgaatt ccttcttggg 60
 aatttcgcta atggattcat tgctcttggt aatttcattg attggactaa aagacaaaaa 120
 atttcttctg ttgatcatat tcttactgct ctgctgttt ctagaattgg acttcttggg 180
 gttattctta ttaattggta tgctactctt ttctctocag atttctattc tcttgaagtt 240
 agaattattt tccaaactgc ttggactggt tctaataatt tctctatttg gcttgctact 300
 tctctttcta ttttctatct tttcaaaatt gctaatttct ctctcttctat tttccttaga 360
 cttaaatgga gagttaaatc tattgttctt gttattcttc ttggatctct tttcttctt 420
 gtttgtcatg ttgttgctgt ttctgtttgt gaaaaagttc aaactgatgt ttatgaagga 480
 aatggaacta gaaaaactaa acttagagat attcttcaac tttotaatat gactattttc 540
 actcttgcta atttcattcc attcggaatg tctcttactt ctttcgttct tcttattttc 600
 tctctttgga aacatcttaa aagaatgcaa ctttgtgata aaggatctca agatccatct 660
 actaaagtcc atattagagc tatgcaaact gttgtttctt tccttctttt cttcgttgga 720
 tatttcttca ctcttactat tactatttgg tcttctaatt ggccacaaaa tgaattcggg 780
 ttccttcttt gtcaagttat tggaattctt tatccatcta ttcattctct tatgcttatt 840
 agaggaaata aaaaacttag acaagcttcc ctttctttcc tttggcaact taaatgttaa 900

10 <210> 119

< 211> 900

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R43 para Drosophila

<400> 119

atggtgaccg ccttgccctc catcttctcc atcgtggtga tcatcgagtt cctgctgggc	60
aacttcgcca acggcttcat cgccctggtg aacttcatcg actggaccaa gcgccagaag	120
atctcctccg tggaccacat cctgaccgcc ctggccgtgt cccgcacccg cctgctgtgg	180
gtgatcctga tcaactggta cgccaccctg ttctcccccg acttctactc cctggaggtg	240
cgcacatctt tccagaccgc ctggaccgtg tccaaccact tctccatctg gctggccacc	300
tccctgtcca tcttctacct gttcaagatc gccaaacttct cctccctgat cttcctgcgc	360
ctgaagtggc gcgtgaagtc catcgtgctg gtgatcctgc tgggctccct gttcttctctg	420
gtgtgccacg tgggtggcgt gtccgtgtgc gagaagggtg agaccgacgt gtacgagggc	480
aacggcaccg gcaagaccaa gctgcgcgac atcctgcagc tgtccaacat gaccatcttc	540
accctggcca acttcatccc cttcggcatg tccctgacct ccttcgtgct gctgatcttc	600
tccctgtgga agcacctgaa gcgcacgag ctgtgcgaca agggctccca ggaccctcc	660
accaaggtgc acatccgcgc catgcagacc gtggtgtcct tccctgctgt cttcgcgggc	720
tacttcttca ccttgaccat caccatctgg tccctcaact ggcccagaa cgagttcggc	780
ttcctgctgt gccaggtgat cggcatcctg taccctcca tccactccct gatgctgac	840
cgcggaaca agaagctgcg ccaggccttc ctgtccttcc tgtggcagct gaagtgctaa	900

<210> 120

< 211> 900

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R43 para ser humano

<400> 120

atggtgaccg ccttgcccag catcttcagc atcgtggtga tcatcgagtt cctgctgggc	60
aacttcgcca acggcttcat cgccctggtg aacttcatcg actggaccaa gcgccagaag	120
atcagcagcg tggaccacat cctgaccgcc ctggccgtga gccgcacccg cctgctgtgg	180
gtgatcctga tcaactggta cgccaccctg ttcagccccg acttctacag cctggaggtg	240
cgcacatctt tccagaccgc ctggaccgtg agcaaccact tcagcatctg gctggccacc	300
agcctgagca tcttctacct gttcaagatc gccaaacttca gcagcctgat cttcctgcgc	360
ctgaagtggc gcgtgaagag catcgtgctg gtgatcctgc tgggcagcct gttcttctctg	420

gtgtgccacg	tgggtggccgt	gagcgtgtgc	gagaaggtgc	agaccgacgt	gtacgagggc	480
aacggcaccc	gcaagaccaa	gctgcgcgac	atcctgcagc	tgagcaacat	gaccatcttc	540
accctggcca	acttcatccc	cttcggcatg	agcctgacca	gcttcgtgct	gctgatcttc	600
agcctgtgga	agcacctgaa	gcgcatgcag	ctgtgcgaca	agggcagcca	ggaccccagc	660
accaaggtgc	acatccgcgc	catgcagacc	gtggtgagct	tcctgctgtt	cttcgccggc	720
tacttcttca	ccctgaccat	caccatctgg	agcagcaact	ggccccagaa	cgagttcggc	780
ttcctgctgt	gccaggtgat	cggcatcctg	taccccagca	tccacagcct	gatgctgata	840
cgcggcaaca	agaagctgcg	ccaggccttc	ctgagcttcc	tgtggcagct	gaagtgctaa	900

<210> 121

< 211> 900

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R43 para ratón

<400> 121

atggtgaccg	ccctgcccag	catcttcagc	atcgtggtga	tcacgagtt	cctgctgggc	60
aacttcgcca	acggcttcat	cgccttggtg	aacttcacgc	actggaccaa	gaggcagaag	120
atcagcagcg	tggaccacat	cctgaccgcc	ctggccgtga	gcaggatcgg	cctgctgtgg	180
gtgatcctga	tcaactggta	cgcaccctg	ttcagccccg	acttctacag	cctggaggtg	240
aggatcatct	tccagaccgc	ctggaccgtg	agcaaccact	tcagcatctg	gctggccacc	300
agcctgagca	tcttctacct	gttcaagatc	gccaaattca	gcagcctgat	cttcctgagg	360
ctgaagtgga	gggtgaagag	catcgtgctg	gtgatcctgc	tgggcagcct	gttcttcctg	420
gtgtgccacg	tgggtggccgt	gagcgtgtgc	gagaaggtgc	agaccgacgt	gtacgagggc	480
aacggcacca	ggaagaccaa	gctgagggac	atcctgcagc	tgagcaacat	gaccatcttc	540
accctggcca	acttcatccc	cttcggcatg	agcctgacca	gcttcgtgct	gctgatcttc	600
agcctgtgga	agcacctgaa	gaggatgcag	ctgtgcgaca	agggcagcca	ggaccccagc	660
accaaggtgc	acatcagggc	catgcagacc	gtggtgagct	tcctgctgtt	cttcgccggc	720
tacttcttca	ccctgaccat	caccatctgg	agcagcaact	ggccccagaa	cgagttcggc	780
ttcctgctgt	gccaggtgat	cggcatcctg	taccccagca	tccacagcct	gatgctgata	840
aggggcaaca	agaagctgag	gcaggccttc	ctgagcttcc	tgtggcagct	gaagtgctaa	900

10 <210> 122

< 211> 900

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R43 para S cerevisiae

<400> 122

atggttactg ctttgccatc tatcttctct atcgttggtt tcatcgaatt cttgttgggt	60
aacttcgcta acggtttcat cgctttgggt aacttcacgc actggactaa gagacaaaag	120
atctcttctg ttgaccacat cttgactgct ttggctgttt ctagaatcgg tttgttgtgg	180
gttatcttga tcaactggta cgctactttg ttctctocag acttctactc tttggaagtt	240
agaatcatct tccaaactgc ttggactggt tctaaccact tctctatctg gttggctact	300
tctttgtcta tcttctactt gttcaagatc gctaacttct cttctttgat cttcttgaga	360
ttgaagtgga gagttaagtc tatcgttttg gttatcttgt tgggttcttt gttcttcttg	420
gtttgtcacg ttgttgctgt ttctgtttgt gaaaagggtc aaactgacgt ttacgaagggt	480
aacggtacta gaaagactaa gttgagagac atcttgcaat tgtctaacat gactatcttc	540
actttggcta acttcacccc attcgggatg tctttgactt ctttcgtttt gttgatcttc	600
tctttgtgga agcacttgaa gagaatgcaa ttgtgtgaca agggttctca agacccatct	660
actaagggtc acatcagagc tatgcaaact gttgtttctt tcttggtgtt cttcgtggt	720
tacttcttca ctttgactat cactatctgg tcttctaact ggccacaaaa cgaattcgggt	780
ttcttgttgt gtcaagttat cggtatcttg taccatctta tccactcttt gatgttgatc	840
agaggttaaca agaagttgag acaagcttct ttgtctttct tgtggcaatt gaagtgttaa	900

<210> 123

<211> 900

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo artificial-optimizado con codón R43 para E coli

<400> 123

atggttaccg ctctgccgtc tatcttctct atcgttggtt tcatcgaatt cctgctgggt	60
aacttcgcta acggtttcat cgctctgggt aacttcacgc actggaccaa acgtcagaaa	120
atctcttctg ttgaccacat cctgaccgct ctggctgttt ctcgatcgg tctgctgtgg	180
gttatcctga tcaactggta cgctaccctg ttctctcgg acttctactc tctggaagtt	240
cgtatcatct tccagaccgc ttggaccgtt tctaaccact tctctatctg gctggctacc	300
tctctgtcta tcttctacct gttcaaaaac gctaacttct cttctctgat cttcctgcgt	360
ctgaaatggc gtgttaaata tatcgttctg gttatcctgc tgggttctct gttcttcctg	420
gtttgccacg ttgttgctgt ttctgtttgc gaaaaagttc agaccgacgt ttacgaagggt	480
aacggtaccc gtaaaaccaa actgcgtgac atctcgcagc tgtctaacat gaccatcttc	540
accctggcta acttcacccc gttcgggatg tctctgacct ctttcgttct gctgatcttc	600

10

ES 2 797 547 T3

tctctgtgga aacacctgaa acgtatgcag ctgtgcgaca aaggttctca ggaccogtct	660
accaaagttc acatccgtgc tatgcagacc gttgtttctt tcttgcgtgt cttcgcgtgg	720
tacttcttca ccttgaccat caccatctgg tcttctaact ggccgcagaa cgaattcgg	780
tctcgtctgt gccaggttat cggatccctg taccctcta tccactctct gatgctgac	840
cgtggttaaca aaaaactgcg tcaggctttc ctgtctttcc tgtggcagct gaaatgctaa	900

<210> 124

< 211> 927

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R44 para C elegans

<400> 124

atggtttctg ctcttccatc tattttctct attgctgtta ttattgaatt ccttcttgg	60
aatttcgcta atggattcat tgctcttggt aatttcattg attggactaa aagacaaaa	120
atttcttctg ttgatcatat tcttgcgtct cttgctgttt ctagaattgg acttcttgg	180
gttatgatta ttaattggta tgctacttgg ttctctccag atttcaaata tcttgaagtt	240
agaattattt tccaaactgc ttggactgtt tctaatactt tctctatttg gcttgcact	300
tctctttcta tttctatct tttcaaaatt gctaatttct cttctcttat tttccttaga	360
cttaaatgga gagttaaatc tggtgttctt gttatgcttc ttggatctct tttccttctt	420
ttctctcatg ttgctgctgt ttctatttat gaaaaagttc aaactaaagc ttatgaagga	480
aatgttactt ggagaactaa atggactgga atggctcatc tttctaataat gactgttttc	540
actcttgcata atttcattcc attcgcactt tctcttactt ctttcgttct tcttattttc	600
tctctttgga gacatcttaa aagaatgcaa ctttgtggaa aaggatctca agatccatct	660
actaaagttc atattagagc tatgcaaact gttgtttctt tccttctttt cttcgcgtga	720
tatgttctta atcttattgt tactgtttgg tctttcaatg gacttcaaaa agaacttttc	780
atgttctgtc aagttcttgc tttcgtttat ccatctattc attctcttat gcttatttgg	840
ggaaataaaa aacttaaaaca agctttcctt tctgttcttt atcaagaaaa atattggctt	900
aaagaacaaa aacattctac tccataa	927

10 <210> 125

< 211> 927

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R44 para Drosophila

<400> 125

```

atggtgtccg cctgcccctc catctttctcc atcgccgtga tcatcgagtt cctgctgggc      60
aacttcgcca acggtttcat cgccctgggtg aacttcatcg actggaccaa gcgccagaag      120
atctcctccg tggaccacat cctggccgcc ctggccgtgt cccgcacccg cctgctgtgg      180
gtgatgatca tcaactggta cgccacctgg ttctcccccg acttcaagtc cctggaggtg      240
cgcatcatct tccagaccgc ctggaccgtg tccaaccact tctccatctg gctggccacc      300
tcctgtcca tcttctacct gttcaagatc gccaaattct cctccctgat cttcctgcgc      360
ctgaagtggc gcgtgaagtc cgtggtgctg gtgatgctgc tgggctccct gttcctgctg      420
ttctcccacg tggccgccgt gtccatctac gagaagggtg agaccaaggc ctacgagggc      480
aacgtgacct ggcgcaccaa gtggaccggc atggcccacc tgtccaacat gaccgtgttc      540
accctggcca acttcatccc cttcgccacc tccctgacct ccttcgtgct gctgatcttc      600
tcctgtggc gccacctgaa gcgcacgcag ctgtgcggca agggctccca ggacccctcc      660
accaagggtg acatccgcgc catgcagacc gtggtgtcct tcctgctgtt cttcgccggc      720
tacgtgctga acctgatcgt gaccgtgtgg tccttcaacg gcctgcagaa ggagctgttc      780
atgttctgcc aggtgctggc cttcgtgtac ccctccatcc actccctgat gctgatctgg      840
ggcaacaaga agctgaagca ggccttcctg tccgtgctgt accaggagaa gtactggctg      900
aaggagcaga agcactccac cccctaa                                           927

```

<210> 126

< 211> 927

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R44 para ser humano

<400> 126

```

atggtgagcg cctgcccag catcttcagc atcgccgtga tcatcgagtt cctgctgggc      60
aacttcgcca acggtttcat cgccctgggtg aacttcatcg actggaccaa gcgccagaag      120
atcagcagcg tggaccacat cctggccgcc ctggccgtga gccgcacccg cctgctgtgg      180
gtgatgatca tcaactggta cgccacctgg ttcagccccg acttcaagag cctggaggtg      240
cgcatcatct tccagaccgc ctggaccgtg agcaaccact tcagcatctg gctggccacc      300
agcctgagca tcttctacct gttcaagatc gccaaattca gcagcctgat cttcctgcgc      360
ctgaagtggc gcgtgaagag cgtggtgctg gtgatgctgc tgggcagcct gttcctgctg      420
ttcagccacg tggccgccgt gagcatctac gagaagggtg agaccaaggc ctacgagggc      480
aacgtgacct ggcgcaccaa gtggaccggc atggcccacc tgagcaacat gaccgtgttc      540
accctggcca acttcatccc cttcgccacc agcctgacca gcttcgtgct gctgatcttc      600
agcctgtggc gccacctgaa gcgcacgcag ctgtgcggca agggcagcca ggaccccg      660

```

accaaggtgc acatccgcgc catgcagacc gtggtgagct tcctgctgtt cttcgccggc 720
 tacgtgctga acctgatcgt gaccgtgtgg agcttcaacg gcctgcagaa ggagctgttc 780
 atgttctgcc aggtgctggc cttcgtgtac ccagcatcc acagcctgat gctgatctgg 840
 ggcaacaaga agctgaagca ggccttcctg agcgtgctgt accaggagaa gtactggctg 900
 aaggagcaga agcacagcac cccctaa 927

<210> 127

< 211> 927

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R44 para ratón

<400> 127

atggtgagcg ccctgccag catcttcagc atcgccgtga tcatcgagtt cctgctgggc 60
 aacttcgcca acggttcat cgccttggtg aacttcacg actggaccaa gaggcagaag 120
 atcagcagcg tggaccacat cctggccgcc ctggccgtga gcaggatcgg cctgctgtgg 180
 gtgatgatca tcaactggta cggcacctgg ttcagccccg acttcaagag cctggaggtg 240
 aggatcatct tccagaccgc ctggaccgtg agcaaccact tcagcatctg gctggccacc 300
 agcctgagca tcttctacct gttcaagatc gccaaacttca gcagcctgat cttcctgagg 360
 ctgaagtgga ggggaagag cgtggtgctg gtgatgctgc tgggcagcct gttcctgctg 420
 ttcagccaag tggccgcctg gagcatctac gagaagggtg agaccaaggc ctacgagggc 480
 aacgtgacct ggaggaccaa gtggaccggc atggcccacc tgagcaacat gaccgtgttc 540
 accctggcca acttcatccc cttcgccacc agcctgacca gcttcgtgct gctgatcttc 600
 agcctgtgga ggcacctgaa gaggatgcag ctgtgcggca agggcagcca ggacccagc 660
 accaaggtgc acatcagggc catgcagacc gtggtgagct tcctgctgtt cttcgccggc 720
 tacgtgctga acctgatcgt gaccgtgtgg agcttcaacg gcctgcagaa ggagctgttc 780
 atgttctgcc aggtgctggc cttcgtgtac ccagcatcc acagcctgat gctgatctgg 840
 ggcaacaaga agctgaagca ggccttcctg agcgtgctgt accaggagaa gtactggctg 900
 aaggagcaga agcacagcac cccctaa 927

10 <210> 128

< 211> 927

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R44 para S cerevisiae

<400> 128

```

atggtttctg ctttgccatc tatcttctct atcgctgtta tcatcgaatt cttgttgggt    60
aacttcgcta acggtttcat cgctttgggt aacttcacgc actggactaa gagacaaaag    120
atctctctct ttgaccacat cttggctgct ttggctgttt ctagaatcgg tttgttgtgg    180
gttatgatca tcaactggta cgctacttgg ttctctccag acttcaagtc tttggaagtt    240
agaatcatct tccaaactgc ttggactgtt tctaaccact tctctatctg gttggctact    300
tctttgtcta tcttctactt gttcaagatc gctaacttct cttctttgat cttcttgaga    360
ttgaagtgga gagttaagtc tggtgttttg gttatgttgt tgggttcttt gttcttgttg    420
ttctctcacg ttgctgctgt ttctatctac gaaaagggtc aaactaaggc ttacgaaggc    480
aacgttactt ggagaactaa gtggactggt atggctcact tgtctaacat gactgttttc    540
actttggcta acttcacccc attcgctact tctttgactt ctttcgtttt gttgatcttc    600
tctttgtgga gacacttgaa gagaatgcaa ttgtgtggta agggttctca agacctatct    660
actaagggtc acatcagagc tatgcaaact gttgtttctt tcttgttgtt cttcgctggc    720
tacgttttga acttgatcgt tactgttttg tctttcaacg gtttgcaaaa ggaattgttc    780
atgttctgtc aagttttggc ttctgtttac ccatctatcc actctttgat gttgatctgg    840
ggtaacaaga agtgaagca agctttcttg tctgttttgt accaagaaaa gtactggttg    900
aaggaacaaa agcactctac tccataa                                         927

```

<210> 129

< 211> 927

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R44 para E coli

<400> 129

```

atggtttctg ctctgccgtc tatcttctct atcgctgtta tcatcgaatt cctgctgggt    60
aacttcgcta acggtttcat cgctctgggt aacttcacgc actggaccaa acgtcagaaa    120
atctctctct ttgaccacat cctggctgct ctggctgttt ctcgatcggg tctgctgtgg    180
gttatgatca tcaactggta cgctacctgg ttctctccgg acttcaaata tctggaagtt    240
cgtatcatct tccagaccgc ttggaccgtt tctaaccact tctctatctg gctggctacc    300
tctctgtcta tcttctacct gttcaaaaac gctaacttct cttctctgat cttcctgcgt    360
ctgaaatggc gtgttaaata tggtgttctg gttatgctgc tgggttctct gttcctgctg    420
ttctctcacg ttgctgctgt ttctatctac gaaaaagttc agaccaaagc ttacgaaggc    480
aacgttacct ggcgtaccaa atggaccggt atggctcacc tgtctaacat gaccgttttc    540
accctggcta acttcacccc gttcgctacc tctctgacct ctttcgttct gctgatcttc    600
tctctgtggc gtcacctgaa acgtatgcag ctgtgcggta aaggttctca ggacctgtct    660

```

accaaagttc acatccgtgc tatgcagacc gttgtttctt tcttgcgtgttt cttcgcgtggt 720
 tacgtttctga acctgatcgt taccgtttgg tctttcaacg gtctgcagaa agaactgttc 780
 atgtttctgcc aggttctggc tttcgtttac ccgtctatcc actctctgat gctgatctgg 840
 ggtaacaaaa aactgaaaca ggctttcctg tctgtttctgt accaggaaaa atactggctg 900
 aaagaacaga aacactctac cccgtaa 927

<210> 130

< 211> 939

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R67 para C elegans

<400> 130

atgccatctg gaattgaaaa tactttcctt actgctgctg ttggaacttt catgattgga 60
 atgcttgga atggattcat tgctcttggt aattgtattg attgggttaa acatagaaaa 120
 ctttctccag ctgattgtat tottacttct cttgctgttt ctagaattat tcttctttgg 180
 atgattcttt tcgatcttct tggtatggtt ttctggccac atctttataa tattgaaaaa 240
 cttgctactg ctgttaatat ttggttgact cttactaatc atcttgctac ttggttcgct 300
 acttgtcttt ctgttttcta tttcttcaga attgctaatt tctctcatag atatttcact 360
 tggcttagaa gaagaatttc tagagttctt ccagttcttc cacttggtac tcttttctt 420
 cttgttttca attataaact tcttggtgga ttctctgac tttgggctac tatttatcat 480
 aattatgaaa gaaattctac tagaccactt gatgtttcta aaactggata tcttaattct 540
 cttgttattc tttctttcat ttatcttatt ccattccttc tttctcttac ttctcttctt 600
 cttcttttcc tttctcttat gagacatact agaaatgttc aacttaattc ttcttctaga 660
 gatttctcta ctgaagctca taaaagagct atgaaaatgg ttatttcttt ccttcttctt 720
 tctactgttc atttcttctc tattcaactt actggatgga ttttcttct tcttaaaaaa 780
 catcatgcta atcttactgt tactcttact tctgctcttt tcccatctgg acattctttc 840
 attcttattt tcggaaattc taaacttaga caaactgctc ttggacttct ttggcatctt 900
 aattgtcatc ttaaaatggt taaaccactt gcttcttaa 939

10 <210> 131

< 211> 939

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R67 para Drosophila

<400> 131

```

atgccctccg gcatcgagaa caccttcctg accgccgccg tgggcacctt catgatcggc      60
atgctgggca acggcttcat cgccctggtg aactgcatcg actgggtgaa gcaccgcaag      120
ctgtcccccg ccgactgcat cctgacctcc ctggccgtgt ccgcatcat cctgctgtgg      180
atgatcctgt tcgacctgct ggtgatggtg ttctggcccc acctgtacaa catcgagaag      240
ctggccaccg ccgtgaacat ctgctggacc ctgaccaacc acctggccac ctggttcgcc      300
acctgcctgt ccgtgttcta cttcttcctg atcgccaact tctcccaccg ctacttcacc      360
tggctgcgcc gccgcatctc ccgctgctg cccgtgctgc ccctgggctc cctgttcctg      420
ctggtgttca actacaagct gctggtgggc ttctccgacc tgtgggccac catctaccac      480
aactacgagc gcaactccac ccgccccctg gacgtgtcca agaccggcta cctgaactcc      540
ctggtgatcc tgtccctcat ctacctgac cccttcctgc tgtccctgac ctccctgctg      600
ctgctgttcc tgtccctgat gcgccacacc cgcaacgtgc agctgaactc ctccctccgc      660
gacttctcca ccgaggccca caagcgcgcc atgaagatgg tgatctcctt cctgctgctg      720
tccaccgtgc actttctctc catccagctg accggctgga tcttcctgct gctgaagaag      780
caccacgcca acctgaccgt gacctgacc tccgccctgt tcccctccgc ccactccttc      840
atcctgatct tcggcaactc caagctgcgc cagaccgcc tgggcctgct gtggcacctg      900
aactgccacc tgaagatggt gaagcccctg gcctcctaa      939

```

<210> 132

< 211> 939

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R67 para ser humano

<400> 132

```

atgccagcg gcatcgagaa caccttcctg accgccgccg tgggcacctt catgatcggc      60
atgctgggca acggcttcat cgccctggtg aactgcatcg actgggtgaa gcaccgcaag      120
ctgagccccg ccgactgcat cctgaccagc ctggccgtga gccgcatcat cctgctgtgg      180
atgatcctgt tcgacctgct ggtgatggtg ttctggcccc acctgtacaa catcgagaag      240
ctggccaccg ccgtgaacat ctgctggacc ctgaccaacc acctggccac ctggttcgcc      300
acctgcctga gcgtgttcta cttcttcctg atcgccaact tcagccaccg ctacttcacc      360
tggctgcgcc gccgcatcag ccgctgctg cccgtgctgc ccctgggcag cctgttcctg      420
ctggtgttca actacaagct gctggtgggc ttacgcgacc tgtgggccac catctaccac      480
aactacgagc gcaacagcac ccgccccctg gacgtgagca agaccggcta cctgaacagc      540
ctggtgatcc tgaccttcat ctacctgac cccttcctgc tgagcctgac cagcctgctg      600
ctgctgttcc tgagcctgat gcgccacacc cgcaacgtgc agctgaacag cagcagccgc      660

```

ES 2 797 547 T3

gacttcagca ccgaggccca caagcgcgcc atgaagatgg tgatcagctt cctgctgctg	720
agcaccgtgc acttcttcag catccagctg accggtgga tcttcctgct gctgaagaag	780
caccacgcca acctgaccgt gaccctgacc agcgccctgt tccccagcgg ccacagcttc	840
atcctgatct tcggcaacag caagctgcgc cagaccgcc tgggcctgct gtggcacctg	900
aactgccacc tgaagatggt gaagcccctg gccagctaa	939

<210> 133

< 211> 939

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R67 para ratón

<400> 133

atgccacgcg gcatcgagaa caccttcctg accgcccggc tgggcacctt catgatcggc	60
atgctgggca acggttcat cgcctgggtg aactgcatcg actgggtgaa gcacaggaag	120
ctgagccccg ccgactgcat cctgaccagc ctggccgtga gcaggatcat cctgctgtgg	180
atgatcctgt tcgacctgct ggtgatggtg ttctggcccc acctgtacaa catcgagaag	240
ctggccaccg ccgtgaacat ctgctggacc ctgaccaacc acctggccac ctggttcgcc	300
acctgcctga gcgtgttcta cttcttcagg atcgccaact tcagccacag gtacttcacc	360
tggctgagga ggaggatcag cagggtgctg cccgtgctgc ccctgggcag cctgttcctg	420
ctggtgttca actacaagct gctggtgggc ttcagcgacc tgtgggccac catctaccac	480
aactacgaga ggaacagcac caggcccctg gacgtgagca agaccggcta cctgaacagc	540
ctggtgatcc tgagcttcat ctacctgac ccttcctgc tgagcctgac cagcctgctg	600
ctgctgttcc tgagcctgat gaggcacacc aggaacgtgc agctgaacag cagcagcagg	660
gacttcagca ccgaggccca caagagggcc atgaagatgg tgatcagctt cctgctgctg	720
agcaccgtgc acttcttcag catccagctg accggtgga tcttcctgct gctgaagaag	780
caccacgcca acctgaccgt gaccctgacc agcgccctgt tccccagcgg ccacagcttc	840
atcctgatct tcggcaacag caagctgagg cagaccgcc tgggcctgct gtggcacctg	900
aactgccacc tgaagatggt gaagcccctg gccagctaa	939

10 <210> 134

< 211> 939

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> constructo artificial-optimizado con codón R67 para S cerevisiae

<400> 134

```

atgccatctg gtatcgaaaa cactttcttg actgctgctg ttggtacttt catgatcggt      60
atggttgggta acggtttcat cgctttgggt aactgtatcg actgggttaa gcacagaaag      120
ttgtctccag ctgactgtat cttgacttct ttggctgttt ctagaatcat cttgttgtgg      180
atgatcttgt tcgacttggt gggttatggt ttctggccac acttgtacaa catcgaaaag      240
ttggctactg ctgttaacat ctgttggaact ttgactaacc acttggttac ttggttcgct      300
acttgtttgt ctgttttcta cttcttcaga atcgctaact tctctcacag atacttcact      360
tgggtgagaa gaagaatctc tagagttttg ccagttttgc cattgggttc tttgttcttg      420
ttggttttca actacaagtt gttggttggt ttctctgact tgtgggctac tatctaccac      480
aactacgaaa gaaactctac tagaccattg gacgtttcta agactgggta cttgaactct      540
ttggttatct tgtctttcat ctacttgatc ccattcttgt tgtctttgac ttctttgttg      600
ttgttgttct tgtctttgat gagacacact agaaacgttc aattgaactc ttcttctaga      660
gacttctcta ctgaagctca caagagagct atgaagatgg ttatctcttt cttgttgttg      720
tctactgttc acttcttctc tatccaattg actggttgga tcttcttggt gttgaagaag      780
caccacgcta acttgactgt tactttgact tctgctttgt tcccatctgg tcactcttcc      840
atcttgatct tcggtaactc taagttgaga caaactgctt tgggttttgt gtggcacttg      900
aactgtcact tgaagatggt taagccattg gcttcttaa      939

```

<210> 135

< 211> 939

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> constructo artificial-optimizado con codón R67 para E coli

<400> 135

```

atgccgtctg gtatcgaaaa caccttcctg accgctgctg ttggtacctt catgatcggt      60
atgctgggta acggtttcat cgctctgggt aactgcatcg actgggttaa acaccgtaaa      120
ctgtctccgg ctgactgcat cctgacctct ctggctgttt ctcgatcat cctgctgtgg      180
atgatcctgt tcgacctgct gggttatggt ttctggccgc acctgtacaa catcgaaaaa      240
ctggctaccg ctgttaacat ctgctggacc ctgaccaacc acctgggtac ctggttcgct      300
acctgctgt ctgttttcta cttcttcctg atcgctaact tctctcaccg ttacttcacc      360
tggctgcgtc gtcgtatctc tcgtgttctg ccggttctgc cgctgggttc tctgttcctg      420
ctggttttca actacaaact gctggttggt ttctctgacc tgtgggctac catctaccac      480
aactacgaac gtaactctac ccgtccgctg gacgtttcta aaaccgggta cctgaactct      540
ctggttatcc tgtctttcat ctacctgatc ccgttcctgc tgtctctgac ctctctgctg      600
ctgctgttcc tgtctctgat gcgtcacacc cgtaacgttc agctgaactc ttcttctcgt      660

```

ES 2 797 547 T3

gacttctcta cgaagctca caaacgtgct atgaaaatgg ttatctcttt cctgctgctg	720
tctaccgttc acttcttctc tatccagctg accggttgga tcttcctgct gctgaaaaaa	780
caccacgcta acctgaccgt taccctgacc tctgctctgt tcccgctctgg tcactctttc	840
atcctgatct tcggttaactc taaactgcgt cagaccgctc tgggtctgct gtggcacctg	900
aactgccacc tgaaaatggt taaaccgctg gcttcttaa	939

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido del receptor TAS2R felino (fTAS2R) que comprende una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:26,
- 5 preferiblemente en donde fTAS2R es fTAS2R38 y el aminoácido 74 de la SEQ ID NO:18 es N.
2. El polipéptido según la reivindicación 1 que además comprende un polipéptido heterólogo.
3. El polipéptido según la reivindicación 2, en donde el polipéptido heterólogo está enlazado al término amino o al término carboxi del polipéptido del receptor TAS2R felino.
4. Un polinucleótido aislado seleccionado entre
- 10 (a) un polinucleótido que codifica el polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido del receptor TAS2R felino (fTAS2R), que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada entre:
la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 25;
- 15 una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 26; y
el complemento de las secuencias de nucleótidos anteriores.
5. Una composición que comprende por lo menos
- (a) dos polipéptidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o
- 20 (b) dos polinucleótidos según la reivindicación 4.
6. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido según la reivindicación 4.
7. Una célula hospedante que comprende el vector de expresión según la reivindicación 6, preferiblemente en donde la célula es una célula mamífera, una célula de pez, una célula humana, una célula murina, una célula felina, una célula de levadura, una célula bacteriana o una célula de insecto.
- 25 8. Un anticuerpo aislado o su fragmento, que se une específicamente a un epítipo del receptor fTAS2R del polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
9. Un método para identificar un compuesto que interactúa con un polipéptido del receptor TAS2R felino, que comprende:
poner en contacto un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 con un compuesto de ensayo, y
- 30 detectar la interacción entre el polipéptido y el compuesto de ensayo.
10. Un método para identificar un compuesto que modula un polipéptido del receptor TAS2R felino, que comprende:
poner en contacto el polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con un ligando del receptor TAS2R tanto en presencia como en ausencia de un compuesto de ensayo en ensayos separados, y
determinar si el compuesto de ensayo modula la unión del ligando al polipéptido del receptor o la activación del
- 35 polipéptido del receptor por parte del ligando.
11. Un método para preparar una composición comestible que comprende poner en contacto una composición comestible o un componente de esta con un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 por un tiempo suficiente para reducir la cantidad de un compuesto amargo de la composición comestible o su componente, preferiblemente en donde la composición comestible es una composición alimentaria para un felino, y la composición o su componente se pone en contacto con una pluralidad de polipéptidos diferentes.
- 40

FIG. 1

		TM 3	110	120	130	140	TM 4	150		
Tas2R16 humano		VEFFNLTFFWLNSSLVFYCI		KVSSFTHHI	FLWLRWRI	LRLFFWLLGS			134	
Tas2R4 humano		FMFLDSSSVWFVTLLNI		LYCVKI	TNFQHSVFLLLKRN	SPKI	PRLLLACV		137	
Tas2R4 felino		WMFLESTSLWVTLLNALYCVKI		TDFQHSVFLLLKRKL	SPKI	PRLLLACV			138	
Tas2R9 humano		WTFANNSSLWFTSCLSI		FYLLKI	ANISHPFFFWKLKI	NKVMLAI	LLGSF		138	
Tas2R9 felino		WTLNHHSSVWFTACLSI		FYLLKI	ANISHPVFLWKL	NVTRVVL	GLFLASF		138	
Tas2R10 humano		WVI	GNQSSMWFATSLSI	FYFLKI	ANFSNYI	FLW	KSRTNMV-LPFMI	VFL	136	
Tas2R10 felino		WII	NQSNIFATSLSTFYFLKI	ANFSHHMFLW	KGRI	NW-LPLL	MGSL		137	
Tas2R12 felino		WTGSNYFCI	TCTTCLSVFYFFKI	ANFSNPLFLW	KWRI	HKVLLTI	VLA	AAV	138	
Tas2R38 humano		WMI	ANQANLWLAACL	SLLYCSKLI	RFSHTFLI	CLASW	SRKI	SQMLLGI	148	
Tas2R38 felino		WMI	TNQVGLWLTCL	SLLYCSKI	ARFSHTLL	HCVASW	SRKVPQMLL	GAM	148	
		TM 4	160	170	180	190	200			
Tas2R16 humano		MITCVTI	PSAI	GNYI	QI	QLLTMEHL	PRNSTVTDKLENFHQYQFQAHT--		182	
Tas2R4 humano		LI	SAFTTCLYI	TL	SQASP---	FPELV	TTRNNTSFNI	SEGI	LSLVVSLV--	182
Tas2R4 felino		LI	SAFSTLLYVVL	TQTSP---	FPELLT	GSNGTVCDI	NKSI	LSLVTSLV--		183
Tas2R9 humano		LI	SLII	SVPKNDMMWYHL---	FKVSHEENI	TWKFKVSKI	PG--	TFKQL	TL	183
Tas2R9 felino		LTSII	SVFLKEGS	WGHV---	EVNHEENI	TWEFRVSKAPS--	AFKLI	IL		182
Tas2R10 humano		LI	SLLNFAYI	AKI	LND---	YKT-KNDTV-	WDLNMYKSEY--	FI	KQILL	178
Tas2R10 felino		FI	SWLFTFPQI	VKI	LSD---	SKVGNGNAT-	WQLNMPKSEF--	LTKQI	LV	180
Tas2R12 felino		F-	SFCLSLPFKDTVFTSL---	I	KNKVNAERNWTVSFT	TRTYEL	FLSHMLL			184
Tas2R38 humano		LCSCI	CTVLCVWCFFSRPHFTVTTVL	FMNNNTRL	NWQI	KDLNL	FYSFLFC			198
Tas2R38 felino		LFSCI	CTAI	CLGDFFSRSGFTFTTML	FVNN-	TEFNLQI	AKLSFYHSFI	FC		197
		TM 5	210	220	230	240	250			
Tas2R16 humano		-	VALVFFILFLASTIFLNASL---	TKQI	QHHSTGHCNPSMKARFTALRS				228	
Tas2R4 humano		-	LSSSLQFI	INVTASLLI	HSLRRHI	QKMQKNATGFVNPQTEAHVGAMKL			231	
Tas2R4 felino		-	LSSFLQFI	MNVTASLLI	HSLRRHI	QKMQKNATDFVNPQTEAHMGAMKL			232	
Tas2R9 humano		NL	GVMVPFILLCLISFFLLLFSLVRHTKQI	RLHATGFRDPSTEAHMRAIK					233	
Tas2R9 felino		NL	GALVPFALCLISFVLLLFSLFRHAKQMQLYATGSRDCSTEAHMRAIK						232	
Tas2R10 humano		NL	GVI	FFFTLSLITCIFI	SLWRHNRMQSNVTGLRDSNTEAHVKAMKV				228	
Tas2R10 felino		NI	GVLLLFTLFLITCFLII	SLWRHSRRMQLNVTGFQDPSTEAHMKAMKV					230	
Tas2R12 felino		NI	MFI	PPAVSLASFVLLI	CSLWSHTRQMKGRGG--	DPTTKVHVRAMKA			231	
Tas2R38 humano		YL	WSVPPFLLFLVSSGMLTVSL	GRHMRTMKVYTRNSRDPSEAHIK					248	
Tas2R38 felino		TL	ASI	PSLLFFLISSGVLI	VSLGRHMRTMRAKTKDSDPSLEAHIK				247	
		TM 6	260	270	280	TM 7	290	300		
Tas2R16 humano		LAVLF	VFTSYFLT	LITIT	QTLF-	DKRCW	WWEAFVYAFILMHSTSLM		277	
Tas2R4 humano		MVYFLI	LYIPYSVATLVQYL	PFYAGMDMGTKSI	CLIFATLYSPGHSVLI				281	
Tas2R4 felino		MI	YFLI	LYIPYSLATLLQYLP-	VRMDLGATSI	CMISTFYPPGHSVLI			281	
Tas2R9 humano		VI	IFLLLLI	VYYPVFLVMTSSALI	PQGLVLMIGDIVTI	FPSSHFI	LI		283	
Tas2R9 felino		VTI	FLLFFI	MYAVFLVVTSSFLI	PQGRVLMFGGI	VTVI	FPSSHFI	LI	282	
Tas2R10 humano		LI	SFI	ILFI	LYFIGMAIEI	SCFTVRENKLLLMFGMTTTAI	YPWGHFI	LI	278	
Tas2R10 felino		LI	SFI	ILFI	LHFIGLAI	EIACFTMPEKKLLFI	FGMTTTLVYPWGHFI	LI	280	
Tas2R12 felino		MI	SFLLFFFMYYLSTI	MMNLAYVI	LDLVLAKI	FANTLVFLYPSGHTFLLI			281	
Tas2R38 humano		LVSFFCFFVI	SSCVAFI	SVPLLI	LWRDKI	GVMVCVGI	MAACPSGHAAI	LI	298	
Tas2R38 felino		LVSFL	CLYVVSFCAALVSVP	LLMLWHNKI	GVMICVGI	LAACPSI	HAAI	LI	297	

FIG. 2

	10	20	30	40	50	
Tas2R38 felino	MLALTPVITVSYEVKSAFLFLSILEFTVGVLANAFIFLVNFWDVVRKQPL					50
Tas2R38 humano	MLTLTRIRTVSYEVRSIFLFSVLEFAVGFITNAFVFLVNFWDVVKROAL					50
	60	70	80	90	100	
Tas2R38 felino	SNCDLILLSSLTRLFLHGLFLDALQLTYFQRMKDPLSLSYQTIIMLWM					100
Tas2R38 humano	SNSDCVLLCLSIISRLFLHGLFLSAIQLTHFQKLSEPLNHSYQAIIIMLWM					100
	110	120	130	140	150	
Tas2R38 felino	ITNQVGLWLTCLSLLYCSKIRFSHTLLHCVASWSRKVPQMLLGAMLF					150
Tas2R38 humano	IANQANLWLAACLSLLYCSKLIRFSHTFLICLASWSRKISQMLLGIILC					150
	160	170	180	190	200	
Tas2R38 felino	SCICTAICLGDFFSRSGFTFTTMLFVNNTTEFNLQIAKLSFYHSFIFCTL					199
Tas2R38 humano	SCICTVLGVWCFFSRPHFTVTTVLFMNNNTRLNWQIKDLNLFYSFLFCYL					200
	210	220	230	240	250	
Tas2R38 felino	ASIPSLFFLISSGVLIVSLGRHMRTMRAKTKDSHDPSLEAHIKALRSLV					249
Tas2R38 humano	VSVPPFLFLVSSGMLTVSLGRHMRTMKVYTRNSRDPSLEAHIKALKSLV					250
	260	270	280	290	300	
Tas2R38 felino	SFCLYVVSFCALVSVPLLMLWHNKIGVMI CVGILAACPSIHAAHLSG					299
Tas2R38 humano	SFFCFFVIVSSCAFISVPLLILWRDKIGVMV CVGILAACPSGHAAHLSG					300
	310	320	330			
Tas2R38 felino	NAKL RRAVETI LLWQNSLKI GADHKADARTPGLC					335
Tas2R38 humano	NAKL RRAVMTI LLWQSSLKVRADHKADSRTL - - - C					333