



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019018196-2 A2



(22) Data do Depósito: 08/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020

(54) Título: MÉTODO PARA IDENTIFICAR COMPOSTOS DE MODULAÇÃO DE MAU ODOR

(51) Int. Cl.: C07K 14/705; G01N 33/50; G01N 33/53.

(30) Prioridade Unionista: 09/03/2017 US 62/469256.

(71) Depositante(es): FIRMENICH S.A..

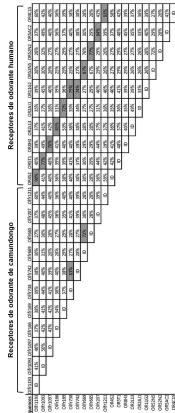
(72) Inventor(es): PATRICK PFISTER; MATTHEW ROGERS; HUEY-LING KAO; CLAUDE AYOME ABIBI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018055753 de 08/03/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/162638 de 13/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 30/08/2019

(57) Resumo: Polipeptídeos que se ligam à substância causadora de mau odor DMTS. Também são fornecidas sequências de ácido nucleico que codificam os polipeptídeos. É adicionalmente fornecido no presente documento um método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um ou mais receptores olfativos que são ativados pela substância causadora de mau odor DMTS que compreende a) fazer contato do receptor, ou uma quimera ou fragmento do mesmo com um composto e b) determinar a possibilidade do composto ter um efeito na atividade do receptor. É adicionalmente fornecido um vetor de expressão que compreende o ácido nucleico que codifica os polipeptídeos descritos, assim como um organismo não humano ou uma célula hospedeira modificada para expressar um receptor que é ativado por DMTS. Também é fornecido o uso dos polipeptídeos para identificar compostos de modulação de mau odor.



“MÉTODO PARA IDENTIFICAR COMPOSTOS DE MODULAÇÃO DE MAU ODOR”

CAMPO

[0001] O campo da técnica refere-se ao odorante e receptores de aroma e ensaios que podem ser usados para identificar odorante e/ou compostos de aroma mais especificamente inibidores, moduladores ou contrariantes de compostos de mau odor, como trissulfeto de dimetila (DMTS).

ANTECEDENTES

[0002] O olfato é um dos mais complexos e menos entendidos dos sistemas sensoriais humanos. De ativação de receptor olfativo (OR) a percepção, há muitas etapas que ainda necessitam de investigação adicional. Se há a possibilidade de entender como o código OR para odorantes individuais e misturas se traduzem em percepção, então, este conhecimento pode ser explorado para trazer benefício significante em diversas áreas. Estas áreas incluem moduladores de odor, como contrariantes de mau odor que bloqueiam a percepção de odores não prazerosos, ingredientes de aroma e fragrância novos que substituem compostos não biodegradáveis ou tóxicos e intensificadores de odor que limitariam a confiança em compostos difíceis de originar a partir de fontes naturais. O paradigma combinatório de ‘código olfativo’ é centralizado na observação de que qualquer OR único pode ser ativado por múltiplos odorantes, e de modo contrário, a maioria dos odorantes têm capacidade para ativar diversos ORs. No genoma de camundongo, há ~1,200 de ORs intactos distintos. Os seres humanos, em contraste, têm ~400. Em ambos os casos, o repertório de ORs é ativado por muitos milhares de odorantes no mundo, e é esta complexidade combinatória que permite a amplitude de sensações olfativas que podem ser percebidas. Entretanto, odorantes ou ligantes para apenas 82 ORs de camundongo (~8%) e 17 humanos (~10%) foram identificados como de 2014 com o uso de métodos de deorfanização tradicionais. Além disso, a relevância fisiológica da maioria dos

ligantes para os ORs humanos, essencialmente identificados *in vitro*, não foi testada.

[0003] Um método que pode identificar rapidamente e confiavelmente um subconjunto relativamente pequeno de ORs, no repertório inteiro de ORs que existe em um organismo que é especificamente ativado ou inibido por um ou mais odorantes é descrito no documento nº WO2014/210585. Entretanto, com o uso deste método, há uma necessidade por identificar receptores odorantes e mais particularmente receptores de mau odor que são ativados por substâncias causadoras de mau odor particulares.

[0004] Os compostos causadores de mau odor, como trissulfeto de dimetila (DMTS) e outros compostos de polissulfito proximamente relacionados, como dissulfeto de dimetila (DMDS) podem gerar odores não prazerosos que surgem, por exemplo, de latrinas e outras fontes de “banheiro” que contêm matéria fecal ou de mau hálito. Então, os moduladores de mau odor ou contrariantes que ligam, suprimem, bloqueiam, inibem e/ou modulam a atividade de um ou mais receptores olfativos que é ativada por uma substância causadora de mau odor particular, como DMTS ou DMDS, são desejáveis. Os ensaios que dependem de tais receptores de mau odor ou de receptores de mau odor recém-identificados conforme associado a substâncias causadoras de mau odor particulares para identificar novos compostos ou misturas de compostos que se ligam a receptores são adicionalmente desejáveis.

SUMÁRIO

[0005] É fornecido no presente documento um organismo hospedeiro não humano ou uma célula hospedeira que foi modificada para expressar um receptor que é ativado por DMTS, em que o receptor é selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2 e OR5T1.

[0006] É adicionalmente fornecido um organismo hospedeiro não humano

ou uma célula hospedeira transformada para expressar um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40.

[0007] É adicionalmente fornecido no presente documento um vetor de expressão que compreende um ácido nucleico que codifica um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40.

[0008] Também é fornecido no presente documento um vetor de expressão que tem um ácido nucleico, em que o ácido nucleico compreende uma sequência de nucleotídeo que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a 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, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, ou o complemento reverso do mesmo.

[0009] É fornecido no presente documento um ácido nucleico que compreende uma sequência de ácido nucleico conforme declarado acima, e também é fornecido um polipeptídeo que compreende uma sequência de

aminoácidos conforme declarado acima.

[0010] É adicionalmente fornecido no presente documento um método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de pelo menos um receptor olfativo que é ativado por uma substância causadora de mau odor, como trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS), em que o receptor é um polipeptídeo que comprehende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40, em que o método comprehende:

a) colocar o receptor, ou uma quimera ou fragmento dos mesmos em contato com um composto;

b) determinar se o composto tem um efeito na atividade do receptor.

[0011] Também é fornecido um método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de pelo menos um receptor olfativo que é ativado por uma substância causadora de mau odor que comprehende:

a. fazer contato com uma substância de teste e uma substância causadora de mau odor a pelo menos um receptor olfativo selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2 e OR5T1;

b. medir a resposta do receptor olfativo à substância causadora de mau odor medindo-se a resposta do receptor olfativo na presença e ausência da substância de teste;

c. identificar uma substância de teste que modula a resposta do

receptor olfativo com base na resposta que foi medida na presença e ausência da substância de teste; e

d. selecionar a substância de teste identificada como um composto que modula a resposta do receptor olfativo à substância causadora de mau odor,

em que a substância causadora de mau odor é trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS).

[0012] É adicionalmente fornecido um método para identificar um modulador de mau odor que comprehende:

a. fazer contato de uma substância de teste e uma substância causadora de mau odor com pelo menos um receptor olfativo, em que o receptor comprehende um polipeptídeo que comprehende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40;

b. medir a resposta do polipeptídeo receptor olfativo à substância causadora de mau odor;

c. identificar, com base na resposta medida, uma substância de teste que pode suprimir a resposta do receptor olfativo; e

d. selecionar, como um modulador de mau odor, a substância de teste que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a resposta do receptor olfativo,

em que a substância causadora de mau odor é trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS).

[0013] É adicionalmente fornecida uma molécula de ácido nucleico

recombinante que compreende: um ácido nucleico que compreende pelo menos um dentre uma etiqueta Lucy, uma etiqueta FLAG®, e/ou uma etiqueta Rho e um ácido nucleico que codifica um receptor selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR4S2, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2, e OR5T1 ou o complemento reverso do mesmo.

[0014] Ainda é adicionalmente fornecido um organismo hospedeiro não humano ou uma célula hospedeira que é recombinantemente modificada para expressar um ácido nucleico ou um polipeptídeo conforme descrito acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS

[0015] A Figura 1 mostra os níveis de identidade de aminoácido em pares entre os receptores mencionados no presente documento.

[0016] A Figura 2 mostra curvas de resposta de dose de DMTS de receptores odorantes de camundongo Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738 e Olfr742, e de receptores de odorante humano OR4S2 e OR52N5.

[0017] A Figura 3 mostra curvas de resposta de dose de DMTS de receptores de odorante humano OR2L13, OR4C15, OR8H3, OR11G2 e OR52N2.

[0018] A Figura 4 mostra uma classificação de compostos voláteis com efeitos inibidores específicos em atividade receptora de DMTS.

[0019] A Figura 5 mostra curvas de resposta de dose de DMTS e DMDS de receptores de odorante de camundongo Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742 e de receptor de odorante humano OR4S2.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0020] Para as descrições no presente documento e as reivindicações anexas, o uso de "ou" significa "e/ou" a menos que declarado de outro modo. De modo similar, "compreende", "compreender", "que compreende", "incluir",

"incluir" e "que inclui" são intercambiáveis e não destinados a serem limitantes.

[0021] Deve ser adicionalmente entendido que, quando as descrições de várias modalidades usam o termo "que comprehende", aqueles versados na técnica entenderiam que, em alguns casos específicos, uma modalidade pode ser alternativamente descrita com uso de linguagem "que consiste essencialmente em" ou "que consiste em".

[0022] Os termos a seguir têm os significados conferidos aos mesmos, a menos que especificado de outro modo.

[0023] "OR" se refere a um ou mais membros de uma família de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) que são expressos em células olfativas. As células receptoras olfativas também podem ser identificadas com base em morfologia ou pela expressão de proteínas especificamente expressas em células olfativas. Os membros de família OR podem ter a capacidade para atuar como receptores para transdução de sinal olfativo.

[0024] "DMTS OR" ou "DMDS OR" se refere a um membro da família de receptores acoplados a proteína G que é expresso em uma célula olfativa, cujos receptores se ligam e/ou são ativados por DMTS ou DMDS em um ensaio de ligação ou atividade para identificar ligantes que ligam e/ou ativam GPCRs. Tais ensaios são descritos abaixo. Os receptores de DMTS ou DMDS incluirão no presente documento os fragmentos, variantes, incluindo ácidos nucleicos ou proteínas sintéticos e de ocorrência natural, quiméricos ou recombinantes que respondem a ou ligam DMTS ou DMDS.

[0025] Os polipeptídeos "OR" são considerados como se pertencessem à superfamília de receptor acoplado à proteína G de domínio transmembranar 7 codificado por um éxon longo de ~1kb único e exibem motivos de aminoácido específicos de receptor olfativo característico. Os sete domínios são chamados domínios "transmembranares" ou "TM" TM I a TM VII conectados por três domínios de "alça celular interna" ou "IC" IC I a IC III, e três domínios de "alça celular externa" ou "EC" EC I a EC III. Os motivos e as variantes dos

mesmos são definidos como, mas sem restrição, o motivo MAYDRYVAIC (SEQ ID NO: 53) que sobrepõe TM III e IC II, o motivo FSTCSSH (SEQ ID NO: 54) que sobrepõe IC III e TM VI, o motivo PMLNPFIY (SEQ ID NO: 55) em TM VII assim como três C conservados em EC II, e a presença de resíduos GN altamente conservados em TM I [Zhang, X. & Firestein, S. Nat. Neurosci. 5, 124 a 133 (2002); Malnic, B., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101, 2.584 a 2.589 (2004)].

[0026] Os ácidos nucleicos de "OR" codificam uma família de GPCRs com sete regiões transmembranares que têm "atividade de receptor acoplada à proteína G", por exemplo, as mesmas se ligam a proteínas G em resposta a estímulos extracelulares e promovem produção de segundos mensageiros tais como IP₃, cAMP, cGMP e Ca²⁺ por meio de estimulação de enzimas, tais como fosfolipase C e adenilato ciclase.

[0027] Os genes OR "parálogos" ou "parálogos" são o resultado de duplicações de gene e se referem a genes homólogos proximamente relacionados na mesma espécie. Genes OR "ortólogos" ou "ortólogos" são definidos como filogeneticamente ligados por um gene presente em um ancestral comum e se referem a genes homólogos proximamente relacionados em outras espécies.

[0028] A região de "domínio de terminal N" começa na terminação N e se estende a uma região próxima ao início da primeira região transmembranar. "Regiões transmembranares" compreendem os sete "domínios transmembranares", o que se refere ao domínio de polipeptídeos OR que está situado dentro da membrana de plasma, e também pode incluir as alças citoplásicas correspondentes (intracelulares) e extracelulares. As sete regiões transmembranares e alças extracelulares e citoplásicas podem ser identificadas com o uso de métodos padrão, como perfis de hidrofobicidade, conforme descrito em Kyte & Doolittle, J. Mol. Biol., 157:105 a 132 (1982), ou em Stryer. A estrutura secundária e terciária geral de domínios

transmembranares, em particular, os sete domínios transmembranares de receptores acoplados com proteína G, como receptores olfativos, é conhecida na técnica. Desse modo, a sequência de estrutura primária pode ser prevista com base em sequências de domínio transmembranares conhecidas, conforme descrito em detalhes abaixo. Estes domínios transmembranares são úteis para ensaios de ligação de ligante *in vitro*.

[0029] A expressão "efeitos funcionais" no contexto de ensaios para testar compostos que modulam transdução olfativa mediada por membro de família OR inclui a determinação de qualquer parâmetro que está indireta ou diretamente sob a influência do receptor, por exemplo, efeitos funcionais, físicos e químicos. A mesma inclui união de ligante, mudanças em fluxo iônico, potencial de membrana, fluxo de corrente, transcrição, ligação de proteína G, fosforilação ou desfosforilação de GPCR, interações de ligante de receptor de transdução de sinal, concentrações de segundo mensageiro (por exemplo, cAMP, cGMP IP₃, ou Ca. 2+ intracelular), *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* e também inclui outros efeitos fisiológicos, como aumentos ou diminuições de liberação de hormônio ou neurotransmissor.

[0030] Por "determinar o efeito funcional" ou "confirmar a atividade" no contexto de ensaios entende-se ensaios para um composto que aumenta ou diminui um parâmetro que é indireta ou diretamente sob a influência de um membro de família de OR, por exemplo, efeitos funcionais, físicos e químicos. Tais efeitos funcionais podem ser medidos por qualquer meio conhecido àqueles versados na técnica, por exemplo, mudanças em características espectroscópicas (por exemplo, fluorescência, absorbância, índice refrativo), propriedades hidrodinâmicas (por exemplo, formato), cromatográficas, ou solubilidade, fixação de emplastro, corantes sensíveis a tensão, correntes de célula inteira, efluxo de radioisótopo, marcadores induzíveis, expressão de gene OR de oócito; expressão OR de célula de cultura de tecido; ativação transcricional de genes OR ou genes de atividade induzida, como egr-1 ou c-

fos; ensaios de união de ligante; tensão, mudanças de condutância e potencial de membrana; ensaios de fluxo de íon; mudanças em segundos mensageiros intracelulares tais como cAMP, cGMP e inositol trifosfato (IP3); mudanças em níveis de cálcio intracelulares; liberação de neurotransmissor e similares.

[0031] “Ligante”, “supressores”, “bloqueadores”, “inibidores”, “ativadores”, e/ou “moduladores” de genes ou proteínas OR são usados intercambiavelmente para se referir à ligação, supressão, bloqueio, supressão, inibição, ativação ou modulação de moléculas identificadas com o uso de ensaios *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo* para transdução olfativa, por exemplo, ligantes, agonistas, antagonistas, intensificadores e seus homólogos e miméticos. Os inibidores são compostos que, por exemplo, se ligam a, bloqueiam parcial ou totalmente estímulo, diminuem, suprimem, impedem, atrasam a ativação, desativam, dessensibilizam, ou regulam de modo decrescente a transdução olfativa, por exemplo, antagonistas. Os ativadores são compostos que, por exemplo, se ligam a, estimulam, aumentam, ativam para abrir, facilitam, intensificam a ativação, sensibilizam, ou regulam de modo crescente a transdução olfativa, por exemplo, agonistas. Os moduladores incluem compostos que, por exemplo, alteram a interação de um receptor com: proteínas extracelulares que ligam ativadores ou inibidor (por exemplo, proteínas de ligação de odorante, ebnerina e outros membros da família de carreador hidrofóbico, ou um membro da família de lipocalina); proteínas G; quinases (por exemplo, homólogos de rodopsina quinase e quinases de receptor adrenérgico beta que são envolvidas na desativação e dessensibilização de um receptor); e arrestinas, os quais também desativam e dessensibilizam receptores. As modulações também incluem compostos que alteram a afinidade ou a eficácia de transdução de um OR que altera o efeito de um ativador no OR. Os moduladores podem incluir versões geneticamente modificadas de membros de família OR, por exemplo, com atividade alterada, assim como ligantes, antagonistas, agonistas, moléculas

químicas pequenas de ocorrência natural e sintéticos e semelhantes. Tais ensaios para inibidores e ativadores incluem, por exemplo, expressar membros de família OR em células ou membranas de células, aplicar compostos moduladores putativos, na presença ou ausência de aroma, fragrância ou moléculas de mau odor, por exemplo, uma substância causadora de mau odor, como DMTS, e, então, determinar os efeitos funcionais na transdução olfativa, conforme descrito acima. As amostras ou ensaios que compreendem membros de família OR que são tratados com um ativador, inibidor ou modulador potencial são comparados a amostras de controle sem o inibidor, ativador ou modulador para examinar a extensão de modulação. As amostras de controle (não tratadas com moduladores) são atribuídas com um valor de atividade OR relativo de 100%. A inibição de um OR é alcançada quando o valor de atividade OR relativo ao controle é cerca de 80%, opcionalmente 50% ou 25 a 0%.

[0032] Os termos "purificado", "substancialmente purificado", e "isolado", conforme usados no presente documento, se referem ao estado de estar livre de outros compostos dissimilares com os quais o composto da invenção é normalmente associado em seu estado natural, de modo que a matéria "purificada", "substancialmente purificada" e "isolada" compreenda pelo menos 0,5%, 1%, 5%, 10% ou 20%, e mais preferencialmente pelo menos 50% ou 75% da massa, em peso, de uma determinada amostra. Em uma modalidade preferencial, esses termos se referem ao composto da invenção que compreende pelo menos 95% da massa, em peso, de uma determinada amostra. Conforme usado no presente documento, os termos "purificado", "substancialmente purificado" e "isolado" "isolado", ao se referir a um ácido nucleico ou proteína, de ácidos nucleicos ou proteínas, também se referem a um estado de purificação ou concentração diferente daquele que ocorre naturalmente no corpo de mamífero, especialmente humano. Qualquer grau de purificação ou concentração maior do que aquele que ocorre naturalmente

no corpo de mamífero, especialmente humano, incluindo (1) a purificação de outras estruturas ou compostos associados ou (2) a associação a estruturas ou compostos aos quais os mesmos não são normalmente associados no corpo de mamífero, especialmente humano, está dentro do significado de "isolado". O ácido nucleico ou proteína ou classes de ácidos nucleicos ou proteínas, descritos no presente documento, podem ser isolados, ou associados de outro modo a estruturas ou compostos aos quais os mesmos não são normalmente associados na natureza, de acordo com uma variedade de métodos e processos conhecidos por aqueles versados na técnica.

[0033] Conforme usado no presente documento, os termos "amplificar" e "amplificação" se referem ao uso de qualquer metodologia de amplificação adequada para gerar ou detectar recombinante de ácido nucleico naturalmente expresso, conforme descrito em detalhes, abaixo. Por exemplo, a invenção fornece métodos e reagentes (por exemplo, pares de iniciador de oligonucleotídeo degenerado específicos, iniciador oligo dT) para amplificar (por exemplo, por reação em cadeia de polimerase, PCR) ácidos nucleicos naturalmente expressos (por exemplo, DNA ou mRNA genômico) ou recombinantes (por exemplo, cDNA) da invenção in vivo, ex vivo ou in vitro.

[0034] O termo "receptor de 7-transmembrana" significa um polipeptídeo que pertence a uma superfamília de proteínas transmembranares que têm sete domínios que expande a membrana de plasma sete vezes (desse modo, os sete domínios são denominados domínios de "transmembrana" ou "TM" TM I a TM VII). As famílias de receptores olfativos e determinados receptores de sabor pertencem, cada uma, a essa superfamília. Os polipeptídeos de receptor 7-transmembranar têm estruturas primária, secundária e terciária similares e características, conforme discutido em detalhes adicionais abaixo.

[0035] O termo "ácido nucleico" ou "sequência de ácidos nucleicos" se refere a um desoxirribonucleotídeo ou oligonucleotídeo ribonucleotídeo em forma de fita única ou fita dupla. O termo abrange ácidos nucleicos, isto é,

oligonucleotídeos, que contém análogos conhecidos de nucleotídeos naturais. O termo também abrange estruturas similares a ácido nucleico com cadeias principais sintéticas. A menos que indicado de outra maneira, uma sequência de ácido nucleico particular também abrange implicitamente variantes modificadas de modo conservador da mesma (por exemplo, substituições de códon degeneradas) e sequências complementares, assim como a sequência indicada explicitamente. Especificamente, as substituições de códon degeneradas podem ser alcançadas gerando-se, por exemplo, sequências nas quais a terceira posição de um ou mais códons selecionados é substituída por resíduos de deoxi-inosina e/ou com base misturada.

[0036] Além das sequências gênicas mostradas nas sequências reveladas no presente documento, será evidente para o versado na técnica que variantes também incluem polimorfismos na sequência de DNA que podem existir dentro de uma dada população, o que pode levar a alterações na sequência de aminoácidos dos polipeptídeos revelados no presente documento. Tais polimorfismos genéticos podem existir em células de diferentes populações ou dentro de uma população devido à variação alélica natural. Variantes alélicas também podem incluir equivalentes funcionais.

[0037] Modalidades adicionais também se referem às moléculas derivadas de tais polimorfismos de sequência dos ácidos nucleicos revelados concretamente. Essas variações naturais provocam, em geral, uma variação de cerca de 1 a 5% na sequência de nucleotídeos de um gene ou na sequência de aminoácidos dos polipeptídeos revelados no presente documento. Conforme mencionado acima, o ácido nucleico que codifica o polipeptídeo de uma modalidade do presente documento é uma ferramenta útil para modificar células hospedeiras ou organismos hospedeiros não humanos destinados a serem usados nos métodos descritos no presente documento.

[0038] Os termos "polipeptídeo", "peptídeo" e "proteína" são usados intercambiavelmente no presente documento para se referir a um polímero de

resíduos de aminoácido, compreendendo aminoácidos ou polímeros de ocorrência natural e aminoácidos ou polímeros de ocorrência não natural. O termo "heterólogo", quando usado com referência a porções de um ácido nucleico indica que o ácido nucleico compreende duas ou mais subsequências que não são encontradas na mesma relação uma com a outra na natureza. Por exemplo, o ácido nucleico é tipicamente produzido de modo recombinante, que tem duas ou mais sequências de genes não relacionados dispostos para produzir um novo ácido nucleico funcional, por exemplo, um promotor de uma fonte e uma região de codificação de outra fonte. De modo similar, uma proteína heteróloga indica que a proteína compreende duas ou mais subsequências que não são encontradas na mesma relação uma com a outra na natureza (por exemplo, uma proteína de fusão).

[0039] Um "promotor" é definido como um arranjo de sequências de ácidos nucleicos que direcionam a transcrição de um ácido nucleico. Conforme usado no presente documento, um promotor inclui sequências de ácidos nucleicos necessárias próximas ao sítio de início de transcrição, tais como, no caso de um promotor do tipo polimerase II, um elemento TATA. Um promotor também inclui opcionalmente elementos repressores ou intensificadores distais, que podem estar localizados tanto quanto diversos milhares de pares base a partir do sítio de início de transcrição. Um promotor "constitutivo" é um promotor que é ativo sob a maioria das condições ambientais e de desenvolvimento. Um promotor "induzível" é um promotor que é ativo sob regulação ambiental ou de desenvolvimento. O termo "ligado de modo operável" se refere a uma ligação funcional entre uma sequência de controle de expressão de ácido nucleico (tal como um promotor, ou arranjo de sítios de ligação de fator de transcrição) e uma segunda sequência de ácido nucleico, em que a sequência de controle de expressão direciona a transcrição do ácido nucleico que corresponde à segunda sequência.

[0040] Conforme usado no presente documento, "recombinante" se refere

a um polinucleotídeo sintetizado ou manipulado de outro modo *in vitro* (por exemplo "polinucleotídeo recombinante"), a métodos para usar polinucleotídeos recombinantes para produzir produtos de gene em células ou outros sistemas biológicos, ou a um polipeptídeo ("proteína recombinante") codificado por um polinucleotídeo recombinante. "Recombinante" também significa a ligação de ácidos nucleicos que têm várias regiões de codificação ou domínios ou sequências de promotor a partir de diferentes fontes em um cassete de expressão ou vetor para expressão de, por exemplo, expressão induzível ou constitutiva de uma proteína de fusão que compreende um domínio de translocação da invenção e uma sequência de ácido nucleico potencialmente amplificada com o uso de um iniciador. "Recombinante" também significa modificações obtidas por técnicas de edição de genoma, tais como CRISPR/Cas9, de uma célula que leva à expressão estável ou transiente de genes endógenos tais como o gene receptor referido no presente documento.

[0041] O termo "vetor de expressão" se refere a qualquer sistema de expressão recombinante para o propósito de expressar uma sequência de ácidos nucleicos da invenção *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*, de modo constitutivo ou induzível, em qualquer célula, incluindo célula procariótica, de levedura, fúngica, vegetal, de inseto ou de mamífero. O termo inclui quaisquer sistemas de expressão linear ou circular incluindo, mas sem limitação, vetores virais, bacteriófagos e plasmídeos. O versado na técnica tem capacidade para selecionar um vetor adequado de acordo com o sistema de expressão. O termo inclui sistemas de expressão que permanecem epissômicos ou se integram ao genoma de célula hospedeira. Os sistemas de expressão podem ter a capacidade de autorreplicar ou não, isto é, conduzir a expressão transiente em uma célula. O termo inclui "cassetes de expressão" recombinantes que pode conter os elementos mínimos necessários para transcrição do ácido nucleico recombinante. O termo também cobre cassetes

ou vetores para expressão de genes endógenos através, por exemplo, de métodos de edição de genoma, como CRISPR/Cas9.

[0042] Por "um organismo não humano ou uma célula hospedeira" entende-se um organismo não humano ou uma célula que contém um ácido nucleico, conforme descrito no presente documento, ou um vetor de expressão e sustenta a replicação ou expressão do vetor de expressão. As células hospedeiras podem ser células procarióticas, como *E. coli*, ou células eucarióticas, como células de levedura, inseto, anfíbio ou mamífero tais como CHO, HeLa, HEK-293 e semelhantes, por exemplo células cultivadas, explantes e células *in vivo*.

[0043] Por "etiqueta" ou "combinação de etiqueta" entende-se uma sequência de polipeptídeo curta que pode ser adicionada à proteína receptora odorante. Tipicamente, o DNA que codifica uma "etiqueta" ou uma "combinação de etiqueta" é adicionado ao DNA que codifica o receptor, que resulta eventualmente em uma proteína de fusão, em que a "etiqueta" ou uma "combinação de etiqueta" é fundida ao terminal N ou terminal C do receptor. As etiquetas Lucy, FLAG® e/ou Rho podem intensificar o tráfego de receptor para a membrana de célula, então, podem auxiliar na expressão de um receptor odorante funcional para o ensaio com base em célula *in vitro* [Shepard, B. et al. PLoS One 8, e68758–e68758 (2013), e Zhuang, H. & Matsunami, H. J. Biol. Chem. 282, 15.284 a 15.293 (2007)].

[0044] Em uma modalidade fornecida no presente documento, uma molécula de ácido nucleico isolada que compreende uma sequência de ácido nucleico que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a 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, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39 ou o

complemento reverso do mesmo.

[0045] Em uma modalidade fornecida no presente documento, há uma sequência de ácido nucleico isolada conforme descrito acima que codifica um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40.

[0046] Em uma modalidade adicional fornecida no presente documento, há um polipeptídeo isolado que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40.

[0047] Em uma modalidade, um organismo não humano ou uma célula hospedeira é transformada para expressar um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40.

[0048] Em uma modalidade, um organismo não humano ou uma célula hospedeira é transformada para expressar um polipeptídeo que compreende

uma sequência de aminoácidos que é idêntica à 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40.

[0049] É adicionalmente fornecido no presente documento um vetor de expressão que compreende um ácido nucleico que codifica um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40.

[0050] Também é fornecido no presente documento um vetor de expressão que compreende um ácido nucleico que compreende uma sequência de ácido nucleico que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a 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, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39 ou o complemento reverso do mesmo.

[0051] Também é fornecido no presente documento um vetor de expressão que tem um ácido nucleico em que o ácido nucleico compreende uma sequência de nucleotídeos que é idêntica à 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, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 31,

SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39 ou o complemento reverso do mesmo.

[0052] Em uma modalidade no presente documento, há um método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um receptor olfativo que é ativado por uma substância causadora de mau odor, como trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS), em que o receptor é um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40, em que o método compreende:

a) colocar o receptor, ou uma quimera ou fragmento dos mesmos em contato com um composto;

b) determinar se o composto tem um efeito na atividade do receptor.

[0053] Em uma modalidade, há um método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um receptor olfativo que é ativado por uma substância causadora de mau odor que compreende:

a. fazer contato com uma substância de teste e uma substância causadora de mau odor a pelo menos um receptor olfativo selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2 e OR5T1;

b. medir a resposta do receptor olfativo à substância causadora de mau odor medindo-se a resposta do receptor olfativo na presença e ausência da substância de teste;

c. identificar uma substância de teste que modula a resposta do receptor olfativo com base na resposta que foi medida na presença e ausência da substância de teste; e

d. selecionar a substância de teste identificada como um composto que modula a resposta do receptor olfativo à substância causadora de mau odor,

em que a substância causadora de mau odor é trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS).

[0054] Em uma modalidade adicional no presente documento, há um método para identificar um modulador de mau odor que comprehende:

a. fazer contato de uma substância de teste e uma substância causadora de mau odor com pelo menos um receptor olfativo, em que o receptor comprehende um polipeptídeo que comprehende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40;

b. medir a resposta do polipeptídeo receptor olfativo à substância causadora de mau odor;

c. identificar, com base na resposta medida, uma substância de teste que pode modular ou suprimir a resposta do receptor olfativo; e

d. selecionar, como um modulador de mau odor, a substância de teste que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a resposta do receptor olfativo;

em que a substância causadora de mau odor é trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS).

[0055] Uma modalidade é um método para identificar um inibidor de mau odor que compreende:

a. fazer contato de uma substância de teste e uma substância causadora de mau odor com pelo menos um receptor olfativo, em que o receptor compreende um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40;

b. medir a resposta do polipeptídeo receptor olfativo à substância causadora de mau odor;

c. identificar, com base na resposta medida, uma substância de teste que pode suprimir a resposta do receptor olfativo; e

d. selecionar, como um inibidor de mau odor, a substância de teste que suprime a resposta do receptor olfativo,

em que, a substância causadora de mau odor é DMTS e o mau odor é um mau odor fecal ou mau odor oral.

[0056] Uma modalidade é um método para identificar um composto que modula putativamente mau odor associado a DMTS que compreende: (i) fazer contato com uma linhagem celular que expressa um polipeptídeo de receptor de DMTS que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40 com pelo

menos um composto; (ii) triar por compostos que ligam, suprimem, bloqueiam, inibem e/ou modulam a atividade do dito polipeptídeo receptor olfativo; e (iii) identificar um composto que modula putativamente o mau odor associado a DMTS se liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade do dito polipeptídeo de receptor de DMTS.

[0057] Em uma modalidade adicional, a substância causadora de mau odor nos métodos descrita no presente documento é trissulfeto de dimetila (DMTS).

[0058] É adicionalmente fornecida uma molécula de ácido nucleico recombinante que compreende:

a. um ácido nucleico que compreende uma combinação de etiqueta que compreende uma ou mais entre uma etiqueta Lucy, FLAG®, e/ou Rho; e

b. um ácido nucleico que codifica um receptor selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR4S2, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2, e OR5T1 ou o complemento dos mesmos.

[0059] Em uma modalidade adicional, a etiqueta Lucy compreende SEQ ID NO: 47, a etiqueta FLAG® compreende a SEQ ID NO: 43, e a etiqueta Rho compreende a SEQ ID NO: 45.

[0060] É adicionalmente fornecido qualquer um dentre vários compostos de modulação de mau odor que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um receptor olfativo que é ativado por uma substância causadora de mau odor, como trissulfeto de dimetila (DMTS) e que é identificado pelos métodos revelados no presente documento.

[0061] Em uma modalidade no presente documento há um composto de modulação de mau odor que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de pelo menos um receptor olfativo selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15,

OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2, e OR5T1, e que é identificado pelos métodos revelados no presente documento.

[0062] Outra modalidade se refere ao uso de um polipeptídeo que é ou pode ser ativado por DMTS ou DMDS que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 ou SEQ ID NO: 40 para identificar um composto de modulação de mau odor que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um receptor olfativo.

[0063] É fornecida ainda adicionalmente uma célula que é modificada de modo recombinante para expressar um polipeptídeo descrito acima.

[0064] Em uma modalidade no presente documento há um organismo hospedeiro não humano ou uma célula hospedeira que foi transformada ou modificada para expressar um receptor que é ativado por DMTS selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR4S2, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1 OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2, e OR5T1.

[0065] Em uma modalidade no presente documento há um organismo hospedeiro não humano ou uma célula hospedeira que foi transformada ou modificada para expressar um receptor que é ativado por DMTS, em que o receptor compreende um polipeptídeo conforme descrito no presente documento ou um polipeptídeo codificado por um ácido nucleico descrito no presente documento.

[0066] Em uma modalidade adicional no presente documento há um organismo hospedeiro não humano ou uma célula hospedeira que compreende um ácido nucleico ou vetor de expressão conforme descrito no

presente documento.

[0067] Em uma modalidade fornecida no presente documento, há uma célula, em que a célula é uma célula procariótica. Em outra modalidade, a célula fornecida no presente documento é uma célula eucariótica. Em uma modalidade particular, a célula fornecida no presente documento é selecionada a partir de um grupo que consiste em uma célula de levedura e uma célula vegetal. Em uma modalidade mais particular fornecida no presente documento, a célula é selecionada a partir do grupo que consiste em HEK293, CHO, oócitos de Xenopus, COS, levedura, bactérias e células derivadas do placoide olfativo.

[0068] A fim de identificar receptores específicos de DMTS ou DMDS, DMTS e DMDS podem ser usados para triar neurônios sensoriais olfativos dissociados (OSNs). DMTS e DMDS podem ser usados adicionalmente para experimentos de resposta de dose com base em célula realizados em receptores de DMTS e DMDS específicos para avaliar tanto a especificidade quanto a sensibilidade dos receptores.

[0069] Em um aspecto, são fornecidos, no presente documento, métodos para identificar receptores odorantes de mamífero para compostos de modulação de mau odor e o uso dos receptores para triagem, particularmente para triagem de alta produtividade (HTS) de moduladores de mau odor (por exemplo, que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um OR).

[0070] Em particular, são fornecidos no presente documento receptores de camundongo, por exemplo, Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr669, Olfr665, Olfr207, Olfr1211, e suas contrapartes humanas OR4S2, OR5T1, OR8H3, OR2L13, OR2AJ1, OR11G2, OR52N5, OR52N2, OR5AC2, e OR4C15, como receptores para as substâncias causadoras de mau odor DMTS, DMDS ou outros compostos de polissulfito, conforme mostrado na Tabela 1.

TABELA 1. PARES DE RECEPTOR ODORANTE DE CAMUNDONGO E HUMANO ORTÓLOGOS E SUA IDENTIDADE CORRESPONDENTE NO NÍVEL DE AMINOÁCIDO.

Ortólogo de camundongo	Ortólogo humano	Identidade de aminoácido
Olfr1193	OR4S2	90%
Olfr1093	OR5T1	77%
Olfr1097	OR8H3	70%
Olfr166	OR2L13	85%
Olfr169	OR2AJ1	72%
Olfr738	OR11G2	79%
Olfr742	OR11G2	74%
Olfr669	OR52N5	87%
Olfr665	OR52N2	77%
Olfr207	OR5AC2	64%
Olfr1211	OR4C15	83%

[0071] Enquanto se deseja não se atrelar à teoria, o receptor de camundongo Olfr738 é um parálogo do receptor Olfr742 e OR11G2 humano é o ortólogo destes receptores de camundongo; e o receptor de camundongo Olfr669 é um parálogo de receptor Olfr665 e um ortólogo de receptor humano OR52N5; e o receptor de camundongo Olfr665 é um ortólogo de receptor humano OR52N2. Os diversos receptores foram anteriormente identificados como receptores odorantes responsivos de indol e/ou escatol no documento nº WO2014/210585. Entretanto, estes receptores não foram anteriormente associados às substâncias causadoras de mau odor DMTS ou DMDS ou outros compostos de polissulfito relacionados. Indol e escatol não são quimicamente relacionados a compostos de polissulfito e, portanto, as

abordagens com base em estrutura química, como relação entre estrutura e atividade (SAR) para identificar ligantes adicionais não definiriam DMTS como um agonista potencial destes receptores.

[0072] Em uma modalidade adicional, os indicadores para monitorar a atividade de receptores olfativos são selecionados de um corante indicador de cálcio fluorescente, uma proteína indicadora de cálcio, um indicador de cAMP fluorescente, um ensaio de mobilização de célula, um ensaio de redistribuição de massa dinâmica celular, um ensaio com base em célula livre de identificação, uma proteína repórter mediada por elemento de resposta de cAMP (CRE), um ensaio de HTRF de cAMP bioquímico, um ensaio de beta-arrestina, ou um registro eletrofisiológico. Particularmente, um corante indicador de cálcio é selecionado que pode ser usado para monitorar a atividade de receptores olfativos expressos na membrana dos neurônios olfativos (por exemplo, Fura-2 AM).

[0073] Em uma modalidade particular, os compostos são triados sequencialmente e as mudanças dependentes de odorante em fluorescência de corante de cálcio são medidas com o uso de um microscópio fluorescente ou separação de célula ativada por fluorescência (FACS).

[0074] Em uma modalidade adicional, a modelagem de receptor 3D molecular de receptores olfativos é usada para estimar o potencial de ligação in silico e para identificar compostos que podem ativar, imitar, bloquear, inibir, modular e/ou acentuar a atividade de um receptor olfativo.

[0075] Como um exemplo, os neurônios olfativos ativados por DMTS ou DMDS são isolados com o uso de um microeletrodo de vidro afixado a um micromanipulador ou uma máquina FACS. Os neurônios sensoriais olfativos de camundongo são triados por imaginologia de Ca²⁺ de modo similar a procedimentos anteriormente descritos [Malnic, B., et al. Cell 96, 713 a 723 (1999); Araneda, R. C. et al. J. Physiol. 555, 743 a 756 (2004); e documento nº WO2014/210585 incorporado ao presente documento a título de referência,

em sua totalidade]. Particularmente, um estágio de microscópio móvel motorizado é usado para aumentar o número de células que podem ser triadas para pelo menos 1.500 por experimento. Visto que há aproximadamente 1.200 receptores olfativos diferentes no camundongo e cada neurônio sensorial olfativo expressa apenas 1 de 1.200 genes receptores olfativos, essa capacidade de triagem abrange virtualmente todo o repertório de receptor odorante de camundongo. Em outras palavras, a combinação de imaginologia de cálcio para triagem de neurônio sensorial olfativo de alta produtividade leva à identificação de quase todos os receptores odorantes que respondem a um perfil particular de odorantes. Em um aspecto particular, os receptores odorantes que respondem a DMTS ou DMDS podem ser isolados. Por exemplo, pelo menos um neurônio é isolado.

[0076] Para imaginologia de cálcio de neurônios olfativos, o principal epitélio olfativo pode ser dissecado a partir de um camundongo antes de dissociação neuronal. O epitélio olfativo dissecado pode, então, ser transferido para um tampão de dissociação para dissociação mecânica e enzimática. Os neurônios dissociados podem, então, ser semeados sobre uma lamela que permite a triagem de milhares de células por microscopia de fluorescência e as células podem ser carregadas com um corante sensível a cálcio (Fura-2 AM), por exemplo, por cerca de 30 minutos a 31 °C e transferidas sobre o microscópio pronto para triagem. As células são estimuladas espalhando-se soluções diluídas de odorantes (em solução salina fisiológica) sobre os neurônios olfativos dissociados. As células raras que respondem ao composto de mau odor são identificadas, por exemplo, estimulando-se os receptores com 50 µm dos compostos de mau odor e, então, monitorando-se o fluxo de Ca²⁺ intracelular indicado por mudanças em fluorescência Fura-2. Após análise, as células respondentes podem ser recuperadas a partir de uma lamela de vidro com uma micropipeta de sucção. As células isoladas são, então, agrupadas em uma amostra ou tratadas

individualmente para identificação subsequente dos genes receptores odorantes expressos como mRNA nas células respondentes.

[0077] Em uma modalidade particular, os mRNAs de neurônios olfativos são purificados e amplificados de acordo com o método geralmente descrito em Marko, N. F., et al, (2005) A robust method for the amplification of RNA in the sense orientation. BMC genomics, 6, 27; doi:10.1186/1471-2164-6-27 (método Eberwine). Pelo menos uma porção do transcriptoma (até incluir todo o transcriptoma) é sequenciada com o uso de tecnologias de Sequenciamento de Próxima Geração (NGS) ou hibridizada para genes conhecidos com o uso de tecnologias de Microarranjo. NGS é, em geral, discutido e descrito em Metzker, M. L. Nat. Rev. Genet. 11, 31 a 46 (2010). Em uma modalidade particular, um mínimo de 5 neurônios que apresentam o mesmo perfil de resposta é agrupado. Os mRNAs são liberados por lise celular imediatamente após coleta; nenhuma etapa de DNase e purificação são realizadas. Os mRNAs são amplificados por duas rodadas consecutivas de transcrição in vitro (IVT). A amplificação pode ser feita de acordo com kit MesageAmplI aRNA (Ambion, AMA1751) com os seguintes parâmetros: duas rodadas de IVT de 14 horas de duração consecutivas.

[0078] Em uma modalidade adicional, o mRNA de um neurônio olfativo único é purificado e amplificado com métodos com base em LD-PCR (Reação em Cadeia de Polimerase de Longa Distância), como o descrito em kits prontos de NGS (por exemplo, Clontech/Takara, Kit SMARTer® Ultra® Low Input RNA para Sequenciamento - v3, cat. 634848). O mRNA de célula única é primeiro transcrito de modo reverso no cDNA correspondente, o qual é subsequencialmente amplificado com 18 ciclos de PCR e serve como amostra de NGS para sequenciamento de transcriptoma.

[0079] Em ainda outra modalidade, a identidade de um grupo ou família de gene de receptores olfativos de DMTS é determinada (por exemplo, até o máximo de neurônios coletados) comparando-se os resultados das leituras de

NGS obtidas a partir dos neurônios sensoriais olfativos ativados isolados com uma sequência de genoma de referência da mesma espécie. Particularmente, os receptores de DMTS putativos serão o mRNA de receptor olfativo mais altamente abundante na amostra de NGS derivada de neurônio olfativo ou presente em mais do que uma replicação biológica independente. Por causa da natureza combinatória do código olfativo (um composto ativa muitos ORs e um OR pode ser ativado por muitos compostos), agrupar diversos neurônios ativados por determinados compostos permite a recuperação de virtualmente todos os receptores responsáveis pela percepção dessas moléculas em um único experimento de NGS. Agrupar neurônios funcionalmente similares aperfeiçoa muito, desse modo, a produtividade de deorfanização e velocidade.

[0080] Ferramentas de bioinformática padrão são, então, usadas para identificar o receptor (ou receptores) odorante humano mais estritamente relacionado para outro receptor (ou receptores) de DMTS de mamífero (não humano) putativo sob a suposição de que receptores de sequência homóloga retêm função similar. Diversos métodos identificam de modo bem-sucedido os pares de ligante OR com base nesta suposição [Armelin-Correa e Malnic (2017)] e até 80% de ortólogos de camundongo-humano parecem manter perfis de resposta funcionais similares [Adipietro, K. A, et al. PLoS Genet. 8, e1002821–e1002821 (2012)]. Os parâmetros padrão de algoritmo BLASTP e/ou BLASTN, ou outros algoritmos de identificação de par de ortólogos, como InParanoid podem ser usados.

[0081] Os receptores de DMTS de mamífero humano ou não humano podem ser adaptados a um ensaio funcional que pode ser usado para identificar compostos que ligam, suprimem, bloqueiam, inibem, e/ou modulam a atividade dos receptores olfativos. Em particular, o ensaio pode ser um ensaio com base em célula ou um ensaio de ligação e o método para identificar compostos pode ser um ensaio de triagem de alta produtividade. Mais particularmente, são fornecidos, no presente documento, ensaios à base

de receptor adaptáveis para triagem de alta produtividade de receptores com bibliotecas de composto para a constatação de compostos de modulação (por exemplo, ligação, bloqueio, inibição, supressão e mascaramento).

[0082] Em uma modalidade particular, as sequências de gene de receptor de DMTS são identificadas a partir de células sensíveis a compostos de DMTS conforme a seguir: Neurônios agrupados são aquecidos a 75 °C durante 10 minutos para romper a membrana celular e tornar seu mRNA disponível para amplificação. Esta etapa de amplificação é importante durante a aplicação de tecnologias de NGS com quantidade limitada de material inicial, tipicamente entre 1 a 15 células. Uma amplificação linear de acordo com o método Eberwine (IVT) garante a conservação dos níveis de transcrição relativos de genes expressos. Duas rodadas consecutivas de um dia para o outro (14 h) de transcrição *in vitro* são usadas para proporcionar quantidades suficientes de cRNA; cRNA amplificado é, então, usado para gerar uma biblioteca de cDNA Illumina HiSeq. As sequências curtas resultantes de tipicamente 75 a 150 pares base (comumente denominados "leituras") são alinhadas contra o genoma de referência do camundongo (tal como versão UCSC mm 9 ou mm 10) a fim de construir o transcriptoma inteiro dessas células. A análise quantitativa dos dados de transcriptoma proporciona uma lista de genes receptores odorante transcritos e seus respectivos níveis de expressão. Os genes receptores odorantes que mostram os níveis mais abundantes de mRNA ("leituras" mais abundantes) ou estão presentes em mais do que um experimento de replicação são considerados receptores de DMTS putativos.

[0083] Os genes OR de camundongo previstos são, então, usados para extrair as últimas versões tanto dos bancos de dados de genoma de camundongo quanto humano a fim de identificar os receptores mais estreitamente relacionados (isto é, similaridade de sequência mais alta) em camundongo (genes parálogos) e em humano (genes ortólogos). Esse processo pode ser realizado com o uso do algoritmo de pesquisa BLAST

(publicamente disponível na página da web de NCBI), uma ferramenta de pesquisa de similaridade de sequência, em que cada sequência de gene putativo previamente obtida da análise de transcriptoma inicial é usada como uma sequência de consulta. Os genes recém-identificados que são identificados a partir desse processo de extração de dados são considerados como receptores de DMTS potenciais sob a suposição de que genes parálogos e ortólogos são altamente propensos de terem atividades similares. Em uma modalidade particular, comparação em par de homologia de sequência é realizada para identificar receptores estritamente relacionados em camundongo e humanos e os receptores são identificados conforme descrito no documento nº WO2014/210585. Outras abordagens também podem ser usadas como RT-PCR e abordagens de microarranjo.

[0084] Em uma modalidade adicional, para completar o processo de deorfanização, o candidato ou genes são expressos adicionalmente *in vitro* para confirmação de atividade contra os compostos usados para isolar os neurônios sensoriais olfativos e outros compostos de interesse estruturalmente relacionados. Os receptores de camundongo identificados a partir de neurônios olfativos isolados que respondem a DMTS são modificados em sua terminação N com sequências de polipeptídeo curtas (por exemplo, etiquetas FLAG® (SEQ ID NO: 44), Rho (SEQ ID NO: 46; 20 primeiros aminoácidos do receptor de rodopsina bovino), e/ou etiquetas Lucy (SEQ ID NO: 48; sequência de peptídeo-sinal rica em leucina clivável)), transientemente expressadas em células HEK 293T, e estimuladas separadamente com DMTS para confirmar sua identidade como receptores de DMTS autênticos. Em uma modalidade adicional, um gene RTP1 também pode ser expresso nas linhagens celulares através da ativação do gene RTP1 endógeno ou através da transformação. A coexpressão da subunidade alfa G humana G_{olf} nesse ensaio com base em célula ativar a trajetória de transdução Gs que leva a um aumento de cAMP interno mediante ligação ao

ligante apropriado. Alternativamente, a coexpressão da subunidade alfa G humana G α 15 no ensaio com base em célula ativa a via de transdução Gq que leva a um aumento de Ca $^{2+}$ interno mediante ligação ao ligante apropriado. O processo acima e os resultados obtidos até então servem para validar o processo para identificação rápida e confiável de receptores odorantes de mamífero para DMTS ou DMDS.

[0085] São adicionalmente fornecidos os ensaios para identificar compostos que se ligam a receptores odorantes de DMTS ou DMDS. Em uma modalidade adicional fornecida no presente documento há um composto de modulação de mau odor que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de pelo menos um receptor olfativo selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, OR52N5, OR2L13, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, e OR52N2, e que é identificado pelos métodos descritos no presente documento, por exemplo, os compostos descritos na Figura 4.

[0086] Em uma modalidade, a atividade do composto é determinada comparando-se sua ligação àquela de DMTS ou DMDS. Em outra modalidade, o receptor ou uma quimera ou fragmento do mesmo faz contato com um composto na presença de DMTS ou DMDS sob condições que permitem a ligação do composto juntamente com DMTS ou DMDS ao receptor.

[0087] Em uma modalidade adicional, um composto faz contato com um receptor, ou uma quimera ou fragmento do mesmo que é ativado por DMTS ou DMDS, em que o receptor, ou a quimera ou fragmento do mesmo é expresso em uma célula que é recombinantemente modificada para expressar o polipeptídeo receptor.

[0088] A atividade do composto pode ser determinada com o uso de sistemas de triagem in vivo, ex vivo, in vitro e sintéticos.

[0089] Em outra modalidade, o contato é realizado com lipossomos ou

membranas germinativas induzidas por vírus que contêm os polipeptídeos descritos no presente documento.

[0090] Em outra modalidade, os métodos para identificar compostos que ligam, suprimem, bloqueiam, inibem e/ou modulam a atividade de um receptor olfativo que pode ser ativado por DMTS ou DMDS, podem ser realizados em células intactas ou uma fração de membrana de células que expressam os polipeptídeos descritos aqui ou neurônios sensoriais olfativos em cultura modificada para expressar receptores odorantes endógenos ou exógenos.

[0091] Os 21 ORs descritos no presente documento são envolvidos, portanto, na percepção de mau odor elicitado por DMTS ou DMDS e constituem receptores candidatos valiosos para a identificação de moduladores, antagonistas e/ou bloqueadores que modulariam, reduziriam, suprimiriam, inibiriam e/ou bloqueariam a percepção de mau odor.

[0092] As sequências de ácidos nucleicos e aminoácido identificadas e/ou usadas no presente documento são listadas abaixo:

OLFR1193

DNA - SEQ ID NO: 1

```

atggcctcaaggacttattccatggaagaagaataatgtcactgaattcattttcttgggtcttt
ctcagaaccctgaggtgaaaaagtgtgcattgtggtgttccttcatggcattctgcta
ggaaacacctcatcatgtgacagttgcagtggcaatcttcaagttccatgtatttcctc
aacttctgtctttgtggacatttgctactcctcagtcacagcacccaagatgatttgacctgtt
agtgaagaaaaagactatatcctatgtgggggcattacaactcttgcatttgcattttgggt
tgcactgagatctcattctactgtcatggcctatgatagatgtggccattgtaaacctctcc
actatatgactatgatggaccggaaaagatgcaataagatgtgcctgcactgacacttacattttgg
ggcttcttacattcttattccaagtggcttgcattggccagctccccttgcatttgcattttgggt
ttgatcactattctgtgatgtacatcctgtactgaaactgcctgcactgacacttacattttgggt
atttttgtgacagcaaacagtggcaccattgcattggaaagtttgcatttgcatttgcattttgggt
acagtcatgtctgagaaagcagtcattgcattttgcattttgcattttgcattttgcattttgggt
tgtggatcccacattgcattgcattttgcattttgcattttgcattttgcattttgcattttgggt

```

ctacccctctgaggacaagatggtagctatatttacaccattcactcccattgtgaatc
taatttacactctaagaatgcagaagtaagaatgcaatgagaaaactgtggctagaaa
gttttcctggaaactactggaaatag

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 2

MASRTYSMEEVNNTEFIFLGLSQNPEVEKVCVVFSFFYMWILL
GNLLIMLTVCSGNLFKFPMYFFLNFLSFVDICYSSVTAPKMIIDLLV
KKKTISYVGCMQLQFVVHFFGCTEIFILTVMAYDRYVAICKPLHYM
TMMDRERCNKMLLGTLWIGGFLHSIIQVALVVQLPFCGPNEIDHYF
CDVHPVLKLACTDTYIVGIFTANSGTIALGSFVILLISYTILMSLR
KQSSEGRRKALSTCGSHIAVVIFFGPCTFMYMRPDTTFSEDKMV
AIFYTIITPMLNPLIYTLRNAEVKNAMRKLWARKFSWETTGK

OLFR1093

DNA - SEQ ID NO: 3

atggaaaagatcacatcagctgtggatgtccacaatattcattaaagaacatgactgaagc
caccatgttattctcttaggattcacagatgacttgaactccaagtctcctgtttactgtttcttg
ctatttatctcttcactctggtaggaaacttggactgggtgtttggcattgggattgtcggtac
acaacccatgtactattcctaagtgtttgtcttcctggatgctgctattctacagttgttacac
ccaaaatgtggtaacttctaagtggaaaataagtccattcattcctgcattgtgcac
atgcttctcttgcgtggaccacacagaatgcattcctggcagcaatggctatgaccgat
atgttagccatctacaacccacttctgtatacagtgccatgtcaccaggatataccgtccact
catcattgcattcctatgcgtggagttgtgcattgtgcattccacacagtgccacttgcatt
gtcattctgtggatccaatggaaaattaagcatgtctctgtgcattccctgcattgtgcattcttg
ttctgatacccacacaaatgagcttcttagtctgtacttggggctgattgagattgttaccatc
ctgattgtctggctcctatggattcatccttgcattctgaacatgcattctgtgaggtag
gagggaaatgttcttacatgtggctcaccactggagctctattaccatggtacaatcc
tttcaattatgaggcctagttccagttatgcattcaaatcatgacatggtagtgtcaatatttaca
ccattgtgataccatgtgaatcctatcatctatagttgaggaacaaagatgtaaaagtagc
attnaataaaattgtggagaaaatgtgattcataa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 4

MEKITSAVDVHNIPLKNMTEATMFILLGFTDDFELQVFLFLLFLAIYL
FTLVGNFGLVVLVIGDCRLHNPMYYFLSFLDACYSTVVTPKM
LVNFLSENKSIISFLACATQMLLFVSLGTTECFLLAAMAYDRYVAIY
NPLLYTVAMSPRVYLPLIIASYAGGVVHGAIHTVATFSLSFCGSNEI
KHFCDIPALLALSCSDTHTNELLVLYLVGLIEIVTILIVLVSYGFILF
AILNMHSAEGRRKVFSTCGSHLTGVSIYHGTLFTYMRPSSSYAS
NHDMVVSIFYTIVIPMLNPIIYSLRNKDVKVAFNKLWRKCDS

OLFR1097

DNA - SEQ ID NO: 5

atgagtgcctgtaatcataaaatgaacctgagttcacgcgtggactgacagactcaa
ggagattcagctggccctctgtttgtttccctgatatacatgctactgtctggaaacata
ggtagatactgatcattcatctagatgtccagctccacactccaatgtatccccctcaccact
tgtcattccctgacctcagttactcaactgtaatcacacctaaaacccatcagaatacgctgac
ctccataaaaaatattccatggatgctcacccaggatgttgcattttgccttggcagcttc
tgaatgtttatacttcgtcaatggcctatgaccgctatgttagctatgcaccctctacactat
ccagttattatgtcccctaggcgctcatatactctcatcactgtgtcctacatgattggagttgg
attctctgtcactgtctttgcttaagcacactggattctgcaactccaaagtaattcatcacttct
tttgtgacacattcccaatttagctctgcctgcagtgataacctataatgcagaagccactatatt
cgtttagctggccactctattgctgtcgctcatcagatcctcatcctatgttatctattctct
acaatttgaagataaattctctcagggaaaggcacaaaggccctctacatgtgcctcacatctt
ataggagtcaactgttttatggtacaatgatcttacttattaaaaccaagtacgtcctactccct
gggaaaggatcaagtagccctgttttatactatagtgattccatgctgaacccacttatcta
tagtctcaggaacaaagaagtgaaaagtgctgttagagttatgaagaagagagagtgc
atccagaaactagaataaa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 6

MSACNHTNEPEFTLVGLTDSKEIQLVLSVLFLLIYMLTVLGNIGMILI
IHLDVQLHTPMYFFLTHLSFLDSYSTVTPKTLQNTLTSIKNISFM
GCFTQLYFFVLLAASECFILSSMAYDRYVAICNPLHYPVIMSPRRS
YTLITVSYMIGVLDSSVTVFCLSTLDFCNSKVIHHFFCDTFPILALS

CSDTYNAEATIFVLAGSTLLLSSLITISSYVSILSTILKINSSSGKHKA
FSTCASHLIGVTVFYGTMIIFTYLKPSTSLSGKDQVASVFYTIVPM
LNPLIYSLRNKEVKSAVVRVMKKRECIQKLE

OLFR166

DNA - SEQ ID NO: 7

atggagaaaatggaatcagagctcaagtgatttactctgttaggactgctccacaaaaccaa
acaggcctgctactttgatgctcatcatcttgcttcgtggcttgtggcaactcaggaat
gatccacctcattcggtggatccaaggctccacacccccatgtacttctcctcagtcagct
ctctcatggacctgatgtacatttaccactgtcccaagatggcatttaactcccttctggcca
gaaaagcatctttctggctgtggagtgcatacccttccctgactatggcatgttctgag
ggctgcttggcttccatggcttatgatcggttggttatctgccatcccctcactatcccatt
cgcatgagcaaaataatgtgtctgaagatgatcataggatcctggatattggctaatcaac
tccttagcacataccgtctatgccctcatattcctactgccattctaggtccattaaccatttct
gtgatgtccagccatgtgcccctggcctgtatggacacttgggatatgagtacatggatgtt
gagcacaaggctgttctcctactgccttccttggtatcagctcctatggcgggccttttg
ctgtctccacatgcgctaaaaagagggaaagaagaaggcctcaccacatgctcaactca
cttaactgtggtgacatttactatgcaccccttgcataccatctcgacccatggagtcctcgct
ccaaacagaagataagattctggctttctacactatccctaccccatgctcaacccatc
atttatagtctgaggaataaggaggtcctggggccatgacaagagtccttggactttccctc
aactaaaccgtaa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 8

MEKWNQSSSDFTLLGLLPQNQTGLLLMLIIFVFSALCGNSGMIH
LIRVDPRLHTPMYFLLSQLSLMDLMYISTTVPKMAFNFLSGQKSIS
FLGCGVQSFFFLTMACSEGLLASMAYDRFVAICHPLHYPIRMSKI
MCLKMIIIGSWILGSINSLAHTVYALHIPYCHRSRSINHFFCDVPAMLP
LACMDTWVYEYMFVSTSLFLLPFLGITASYGRVLFAVFHMRSK
EGKKKAFTTCSTHLTVVTFYYAPFVYTYLRPRSLRSPTEDKILAVF
YTILTPMLNPIIYSLRNKEVLGAMTRVLGTFPSTKP

OLFR169

DNA - SEQ ID NO: 9

atggaaatatgagaactacactttaacagcgacttcattcccttggactgttcttcaaag
acaagcttaacttttctcatttatattttcattttattatggctataacagaaaatgccctcatgat
cctctaattccacaggattctcgactccataccccaaatgtattcctgcttagtcatctccctc
atggatatctgcacattccaacattgtcctaaaatgattgctgactcctctcaggcagcaga
actattcccttgaggctgtgcctccagatattctcttaccctgctaggtggtagtgcct
ctcctggcagccatgtcctatgatcgatgtggccatctgccaccactcgctaccctgtgct
gatgagggataactccagtaggctcctggctgcaggctcctggctggggatcctaact
ccatagtacacacagtttgcactccactttccctctgccactcaagagccattgatcacttt
ctgcgaagtccctgccatgtgaaattgtcatgtatagacacaacacactatgaacgaggcg
tttatgtgagtggcattattttctgctgatcccatttccatgatctctatatcttatgtgcaaattctc
ctcactgtattccaaatgcagtcattcagggcccgcaaaagtcccttccacctgtccctcca
catggttgtgtcataatgtactatggccattttacatatatgagacctcgctcataaccac
actccaggcaggataaaatttggcaatttctacaccatcctgacacccacactcaacccc
ataatctacagcttcgtaataaagatgtcctatggctgtaaaaacatgtccaaagtaattt
ttgaataaaaaatga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 10

MEYENYTFNSDFILLGLFSSSKTSLTFFSFIFIFIMAITENALMILLI
HRDSRLHTPMYFLLSHLSFMDILHISNIVPKMIADFLSGSRTISFAG
CAFQIFLSLTLLGGECLLLAAMSYDRYVAICHPLRYPVLMRDNSS
RLLAAGSWLVGILNSIVHTVFALHFPFCHSRAIDHFFCEVPAMLKL
SCIDTTHYERGVYVSGIIFLLIPFSMISISYVQILLTVFQMQSSGARQ
KSFSTCSFHMVVVIMYYGPFIIFTYMRPRSYHTPGQDKFLAIFYTIL
TPTLNPIIYSFRNKDVLMMAVKNIVQSNFLNKK

OLFR738

DNA - SEQ ID NO: 11

atgaaaaggccttagcagccccagcaactccagcatcatcactggctcatcccttggcttc
ccctgccccaaaggaggggcaaattcctctttgtgcttcttcaatttctacatccttaccctc

atggcaatgctccatcatatgtgtgtgatgataagaaactcacagccccatgtacct
cctgctggccaacttctccttcctagaatctggtatgtcacccacagtcccaacatgttgg
ccaacttcctctgacacgaaggcatctttctctggatgcttcctgcagttctattcttc
cttgggtctacagaatgctttcctggcagtcattgatcgataccctgccatctgcaga
cctctacattatcctctcatgactggcgctctgcaacatcctgtatcagttgtgggc
ttggttcctctggttccctgtccatcatcatctccaaatgtcctctgtggatccagaatta
tagaccactcctgtgtgaccaggccctctgtggccctcacctgtgtgagaaaatttttaattg
agatgacttagctacttaagttccctgtttattgtccattttttatcatgggtcttatgct
agtaatgagggctgtgctcagggtccctcagcagctggacgaagaaaggcctccac
gtgggtcacactgactgtggttctctttatggctcagtgatggcatgtatgtgagccaa
atctgaacatgcagctggagtgcaaaaacttgtactctgtggttactcccct
aatcctgtgatatacagtctgaggaacagagatgaaacatgcaatgaaaaagttactga
aaatgtaa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 12

MKAFSSPSNSSIITGFILLGFPCPKEGQILLFVLFFIIYILTLGNASII
CAVCYDKKLHSPMYLLANFSFLEIWYVTSTVPNMLANFLSDTKVI
SFSGCFLQFYFFFSLGSTECFFLAVMAFDRLAICRPLHPSLMT
GRLCNILVISCVLGFLWFPVPIIIISQMSFCGSRIIDHFLCDPGPLL
ALTCVRNSLIEMTSSTLSSLLFVPFFFIMGSYALVMRAVLRVPSA
AGRRAKAFSTCGSHLTVVSLFYGSVMVMYVSPTSEHAAGVQKLVT
LFYSVVTPLLNPVIYSLRNNDMKHAMKKLLKM

OLFR742

DNA - SEQ ID NO: 13

Ataaaaaccctcagcagccccagcaactccagcaccatcactggctcatccttggc
ccctgccccagggagggcaaattctctttgtgacccttcttgcattttacatactcatt
atggcaatgctccatcatctgtgtactgtatcagagccacacccccatgtactt
cctgctggccaacttctccttcctggagatctggatgtcacccacagtcccaacatgttgg
ccaacttccttcagacaccaaggcatctttctctggatgcttcctgcagttctattcttc
cttgggtctacagaatgctttcctggcagtcattgatcgataccctgccatctgttaggc

cactacattatccttcctcatgactgggcacctctgcaacatccctgtgatcagttgctgggtgc
ttggttcctctggttccctgtaccatcatcatcatctcccagatgtcctctgtgggtccagaatt
atagaccacttcctgtgtgaccaggcccctttggccctgcctgtccagagccccattgat
ggagggttctggacaattataatgtctatgctcctggttattccttccttcatcatggaaactta
catattggtcctaagagctgtgttagacttcctcaagagatggacaaaaaaaaaggcctctcc
acttgcggtctcatctcacagtagttcactctttattgctcagtgatgaaaatgtattgagcc
caacatctgagcatgaagctggaatgcagaagctgttaactctatttattctgtgggtactcca
ctacttaatcctgtgatatacagtctgaggaacaaagatgaaaaatgccctgcagaagatt
ttaagaacataa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 14

MKTLSSPSNSSTITGFILLGFPCPREGQILLFVTFFIVYILILMGNASI
ICAVYCDQLSLHTPMYFLLANFSFLEIWYVTSTVPNMLANFLSDTKV
ISFSGCFLQFYFFFSGSTECKFLAVMAFDRLAICRPLHPSLMT
GHLCNILVISCVLGFLWFPVPIIIISQMSFCGSRIIDHFLCDPGPLL
ALACSRAPLMEVFWTIIMSMLLVIPFLFIMGTYILVLRAVFRLPSRD
GQKKAFSTCGSHLTVVSLFYCSVMKMYLSPTSEHEAGMQKLVTL
FYSVGTPLLNPKVIYSLRNKDMKNALQKILRT

OLFR207

DNA - SEQ ID NO: 15

atgaaactgaacaggaccaggctgactgaatttgtctcagaggaataacagatcgatcaga
gctgcaagtccccctgttcctggtgtcttcatctatgttatcaccatggggcaacctggc
ttaatctttgtcatctggaaaggaccctcatctcacacacccatgtaccccttcctggaaattgg
ccttgctgatgcctgttaattcatcctctgtgacaccaaagatgcttatgaaattttaaataaga
atgacatgatatccatgggtgagtgtttgctcaattttattctttgtcaagtgttaactgcagaa
gccttcattctggtagctatggctatgaccgctatgttagccatatgcaaaccctgtctatgta
gtggtagtccaacagactctgtattcagttcataggttatcctatctaattggacttctacatg
gcttacttcatgttaggatttttaggttaacgtttgtagttcaatgttaatgattattctactgt
gacatcctgccactttataggattctgcactgaccatcgatcaatgtactggtagcttcatta
tgggtatatttattacaagttagttagttttatgagttatagttctcctatgtccgtgcctttccat

cctgagaacaaagtctgagagggcagaaacaaagcctctacttgcagttcccacctgt
catctgtgtcttgttctatggcactcttcattatgtccctctggctctgacacagataatt
atcaggtaaaatgtattcactgttctataccattatcattcctctgctaaacccttcattacag
cctaagaaataaagaagtcatcggtgcctgagaaaagtcaaaaaatga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 16

MELNRTQLTEFVLRGITDRSELQVPLFLVFFLIYVITMVGNLGLIFVI
WKDPHLHTPMYLFIGNLAFAACNCSSVTPKMLMKFLNKNDMIS
MGECAFAQFYFFCSSVTAEAFILVAMAYDRYVAICKPLLWVVMSN
RLCIQFIGVSYLIGLLHGLLHVGLLFRLTFCSSNVIDYFYCDILPLYR
ISCTDPSINVLVAFIMGILLQVSTFMSIIVSYVRVLFAILRTKSERGR
NKAFSTCSSHLSVSLFYGTLFIYVLSGSDTDNYQGKMYSLFYTII
IPLLNPFIYSLRNKEVIGALRKVRK

OLFR665

DNA - SEQ ID NO: 17

atgcctgggtcaatacctccagcctgacaccaagatactttattctcaatggattcctgggtt
ggaagctgcacacatctggatctctgtccattttcattatgtacctcattgttcacaggtaa
ctgtggacttatctacctcatcagtcattgaggaggctctgcaccggccatgtactacttttag
ccatgttgcgtctacagatattctgggttaatacataattgtccccagatgttatgcattttgg
tcagtgtcaaggagattgattcaatgcctgcctgtacagatgtttcatccacatgttaacag
gcatggagtctgggtgcattgcattggctctgcaccgctatgtggctatgtctatccattac
gctatactaccatactcaccaacactatgattaccaagattggattggcagcactgttagaa
gtgtttactcatggccctttgcattctgatcaagcgtctccatactgttagagggaaacctcat
ccaacatacctattgtgatcacatggctgtggctaaactatcctgtggcaatattaagattaatg
ctatctatggcttataattgtatattttatgggggtttgatattctgtatctccatgtctatgcca
tgattatccatgctgtggtaagctatctcggcagatgctgccataaagcctcagttacctgt
acatcacacatgtgttattacctatgtcccgccattctcaacttcttactcatcgctt
gggagaaccactatacccatcatatccacattattatagccaacctgtatcttgcaccc
cacccatgtatgttattacccatcatatccacattattatagccaacctgtatcttgcaccc
gtttgcttagacaaaaaagtgtttga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 18

MPGVNTSSLTPRYFILNGIPGLEAAHIWISLPFFIMYLIAVTGNCLI
YLISHEEALHRPMYYFLAMLSATDISGCNTIVPSMLCIFWFSVKEID
FNACLVQMFFIHMLTGMESGVLMLMALDRYVAICYPLRYTTILTNT
MITKIGLAALVRSVLLMVPFAFLIKRLPYCRGNLIQHTYCDHMAVA
KLSCGNIKINAIYGLIIAFIGGFDFIFCISMSYAMIIHAVVKLSSADARH
KAFSTCTSHICAIVITYVPAFFNFFTFRFGRTTIPHIIHIIIANLYLLP
PTLNPIVYGVKTKQIREGVIKLFARQKV

OLFR669

DNA - SEQ ID NO: 19

atgctgattccaacaactcatatgaagccccgcagtcttcattcttaatggaaattcctggctc
gaagcagtgcataatatggatctcttccactctgtacaatgtacatcatctccctaggcaa
ccttggcctgtatactcattactatgaggaatcattacatgcccaatgtattttctggccat
gtttctctcatagacctgttacttgacacaaccactgtcccaatgcccttcattttctggttca
aactcaaggaaattaacttcactgcttgccttagttcagatgtttgtgcacggattcacagg
gtggagtctggggactcatgctcatggcctggaccgctatgtggccattgtacccactac
gctatgcaaccatacttaccaaccctgtcattgccaagctggcttgccacccatttttttttt
gtgtgttactgtatgttccatt
cccatacatattgtgaccacatgtctgtggtaaagtttatcctgtgccagcatcaaatcaatgtc
atctatggtctcatggtgacttctgtggagtgtttgacatatgttgtatatctgtgtcctacact
atgatcctccgggcagtggtcagcctctgcagatgtcggcagaaggcctcagcac
ctgcacagcccacatctgccatcatcattacttatgtccagccttcacccattttactcatc
gtttggaggtcacaccatccctcatttttttttttttttttttttttttttttttttttttt
aactctaaatcccattgtttatggatgaagaccaaacagatcagagatagtagtatttttttt
tttcacggtaaaaaagggtcaaggtaaggta

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 20

MLISNNSYEAPQSFILENGIPGLEAVHIWISLPLCTMYIISLVGNLGLV
YLIYYEESLHRPMYFFLAMLSIDLFTCTTVPNALFIFWFKLKEINF
TACLVQMFFVHGFTGVESGVMLMALDRYVAICYPLRYATILTNP

VIAKAGLATFLRGVLLMIPFPFLVKRLPFCRSNVISHTYCDHMSVV
 KLSCASIKINVYGLMVALIGVFDICCISVSYTMILRAVVSLSADA
 RQKAFSTCTAHISAIITYVPAFFFFFHRFGGHTIPPSLHIVANLYL
 LLPPTLNPIVYGMKTKQIRDSSIKFFHGEKGSR

OLFR1211

DNA - SEQ ID NO: 21

atgcaaaaccagagttttaacagaattcatattcctggacttcacagaaccctaaagtcc
 agaaaatagtttattgtattttattgtctacattgcaactgtggggcaacatgataattgtgg
 tgaccattgtctgttagcccagcattgatagactgccccatgtacttcttgcattctgtcccta
 ttggatgcatgctcttctgtcatcacaccaaagatggtgtggactccctgtatgagaagaa
 aactatccttgaaggatgtatgcatgcagttattgctgagcactcctgcagcagtagaagt
 gattgtcttgacagccatggcctatgaccgctatgttagcaattgcaagccctgcactacttt
 ccatcatgaactggaggctgtggcacacttatgggatagcatggacagggggctctg
 cattctatcatacaattatcttacggtcaattgcctctgtggaccaaatgtcatcgatcattt
 catgtgacttgttccctactggaactgcctgcactgatactcatatcttgccttttagtgg
 tgccaacagtggctatctgcatcataatctctctatttgcgttcctatgggtcatcctgtt
 ctctctgaaagctcacagtctgaagggcgatggaaagctctccacatgtggatcccacat
 tgcagttgtggtttgccttgcgtatattatgtcacgtcctccatctgccttcattgt
 aaaatggtggcgatatttatactatcctaactccctgctcaatcctgtgatttatactttcgaa
 taaggacataaaaatgctatgaagaaagtgtggaaagaggtggcagtggatctgtatgg
 aagtga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 22

MQNQSFVTEFIFLGLSQNPKVQKIVFIVFLFVYIATVGGNMIIIVTIV
 CSPALIDCPMYFFLAFLSLLDACPSSVTPKMVVDSLYEKKTISFEG
 CMMQLFAEHFLAAVEVIVLTAMAYDRYVAICKPLHYSSIMNWRLC
 GTLMGIAWTGGFLHSIIQIIFTLQLPFCGPVIDHFMCDLFPLLELA
 CTDTIFGLLVVANGSICIIIFSILLSYGVILFSLKAHSSEGRWKA
 LSTCGSHIAVVVLFFVPCIFIYARPPSAFSFDKMVAIFYTILTPLLNP
 VIYTFRNKDMKNAMKKVWKRLAVVSDGK

OR52N5

DNA - SEQ ID NO: 23

atgcctctatttaattcattatgctggttccaacaattcatgtactcctccatctttattcttaatgg
aatacctggtctggaaagagactacatgtatggatctccctcccactctgcacaatgtacatcatc
ttcctgtgggaatcttgttgcatttattatgaggagtccatcatcatccgatgtat
tttttttgccatgctctccctcattgaccccttacctgcaccaccacttacccaatgcact
ctgcacatcttgttcagtctcaaagaaattaactcaatgctgcttggcccagatgttcttgg
atgggttcacaggtgtggagtctgggtgctcatgctcatggcttagaccgctatgtagccat
ttgctacccttgcgttatgctaccacactcaccaaccctatcattgccaaggctgagctgcca
ccttcctgaggggtgtattgctgatgattcccttccattcttgttaagcgttgccttctgcca
gcaatattatctccacatcgactgacccatgtctgttagtaaagctatctgtgccagcatc
aaggtaatgtaatctatggtctaattggctctccctgattggagtgtttgacatttgttatct
ttgtcttacactttgatcctcaaggcagcgatcagcctcttcattcagatgctcggcagaagg
cttcagcacctgcactgccatatactgccatcatcatcacctatgtccagcattctcactt
cttgccaccgtttggggacacacaattccccctcttcacatcattgtggctaattttatc
ttcttctcccccaactctaaaccctattgtttatggagtaaagacaaaacagatacgcaagag
tgtcataaaagtctccagggtgataagggtgcaggtga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 24

MPLFNSLCWFPTIHVTSSPFSILNGIPGLERVHVVISLPLCTMYIIFLVGNLGLVYLIYYEESLHHPMYFFFGHALSLIDLTCCTTLPNALCIFWFSLKEINFNACLAQMFFVHGFTGVESGVMLMALDRYVAICYPLRYATTLTNPPIAKAELATFLRGVLLMIPFPFLVKRLPFCQSNIISHTYCDHMSVVKLSCASIKVNVIYGLMVALLIGVFDICCISLSYTLILKAAISLSSSDARQKAFSTCTAHISAIITYVPAFFTFFAHRFGGHTIPPSLHIIVANLYLLLPPTLNPIVYGVTKQIRKSVIKFFQGDKGAG

OR2L13

DNA - SEQ ID NO: 25

tcacctccatccacgtggatcctcgctccacacaccgatgtacttcttcagccagctcccttatggacctgatgtacatctccaccaccgtccccaaagatggcgtacaacttcctgtccggcca gaaaggcatctccctcggatgtgggtgc当地aaagcttcttcctgaccatggcgtttctga aggcttactcctgacccatggcctacgaccgttattggccatctgccactctctattatct atccgcatgagtaaatgatgtgtgtgaagatgattggaggcttggacactggggccatc aactcctggcacacacagtcttgccttcatattccctactgcaggcttagggctattgaccat ttctctgcgttcccgccatgttgccttgcctgtacagatacttgggtctatgaatatatgg tttgttaagtacaaggctttccctttcccttcatggcatcacttcttcgtggccgagtcctat ttgctgtctatcatatgcactcaaaggaggggagaaaaaaaaggccttcaccaccattcaaca catttaactgttagtgcacttactatgcaccccttgctcacacctatctcggcccaggaaatctccg ctcaccagctgaagacaagatcctggcagtcttctacaccatccttaccccatgctcaatcc cattatctacagcctgaggaataaggaagtccctggggctatgaggagagtggttggatatt ctcttcctgaaqaataa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 26

MEKWNHTSNDILLGLLPPNQTGIFLLCLIIILIFFLASVGNSAMIHLI
HVDPRLHTPMYFLLSQLSLMDLMYISTTVPKMAYNFLSGQKGISF
LGCGVQSFFFLLT MACSEGLLLTSMAYDRYLAICHSLYYPIRMSKM
MCVKMIGGSWTLGSINSLAHTVFA LHIPYCRSRAIDHFFCDVPAM
LLLACTDTWVY EYMFVSTSLFLLFPFIGITSSCGRVLFAVYHMHS
KEGRKKAFTTISTH LTVVIFYYAPFVYTYLRPRNLRSPAEDKILAVF
YTILTPMLNP IIYSLRNKEV LGAMRRVFGIFSFLKE

OR2AJ1

DNA - SEQ ID NO: 27

atgagtgtaacagaaaatacgctcatgatcctcctattcgactgactccgactccacact
ccaatgtatTTCTGCTCAGCCATCTCTCCATTGGATATCTTGCATGTTCCAACATCGTCCAA
aatggTCACTAACTTCTGTCAAGCAGCAGAACTATTCAATTGCAGGTTGGGTTCCAGGTATT
CTGTCCTCACCCCTGGTGGTGAGTGCCTCTCCTGGCTGCAATGTCCTGTATCGCTATGT
GCTATCTGTACCCGCTGCCTATCCGATTCTTATGAAGGAGTATGCCAGCGCTCTCATGGCTG
QAGGCTCTGGCTATTGGGTTCAACTCCACACAGTCCACACAGCTTATGCACTGCAGTTCCC

ttctgtggcttagggcaattgatcacttctgtgaagtccctgccatgtgaagttgcctgtgc
agacacaacacgctatgaacgagggttgttaagtgcgtgatctcctgctgatcccttct
ccttgatctctgctttaggc当地aaattattttactgtcctccagatgaaatcatcagaggcaa
ggaaaaagtcatttccacttgttc当地ccacatgattgtggcacgatgtactatggccatttat
tttacatatatgagacctaattcataccacactccaggcaggataagttcctggcaatattc
tatacgatcctcacacccacactcaacccttcatctacagcttaggaataaagatgttctgg
cggtgatgaaaaatatgctaaaagtaactttctgcacaaaaaaaaatgaatagggaaaattcct
aatgtgtgttctgttattctatgttaa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 28

MSVTENTL MILLIRSDSRLHTPMYFLLSHLSLMDILHVSNIVPKMVT
NFLSGSRTISFAGCGFQVFLSLTLLGGECLLLAAMSCDRYVAICH
PLRYPILMKEYASALMAGGSWLGVFNSTVHTAYALQFPFCGSRA
IDHFFCEVPAMLKLSCADTRYERGVCVSAVIFLLIPFSLISASYGQ
IILTQLQMKSSSEARKKSFSTCSFHMIIVVTMYYGPFIFTYMRPKSYH
TPGQDKFLAIFYTILTPTLNPFIYSFRNKDVAVMKNMLKSNFLHK
KMNRKIPECVFCLFLC

OR4C15

DNA - SEQ ID NO: 29

atgttctcaatgacaacagaagcactcaataattgcactggatgtaccaactgttaatgc
tatgataccacaaattgatctgaagcaaatttccttgtcctaattgcagactatacatgatccc
tgtggagcttcatcttcctggaaacatgcaaaaccaagcttgtaactgagttgtcctc
ctgggacttcacagaatccaaatgttcaggaaatagtattgtgtatTTgtttgtctacattgc
aactgttggggcaacatgctaattgttagtaaccattctcagcagccctgcttctgggtctc
ctatgtactcttcttggctccctgtccctggatgcgtgcgtcatctgtcatcaccccaaag
atgattttagactcccttatgtgacaaaaaccatctttgaaggctgcatgatgcagcttt
gctgaacacttcttgcgggtggaggtgattgcctcacagccatggcctatgatcgatgt
ggccatttgcacggccctgcattactcttatcatgaacaggaggctgtggcattctgatgg
gggttagcctggacagggggccttgcattccatgatacaaattttactttccagctccctt
ttgtggcccaatgtcatcaatcacttatgtgtactgttacccgttactggagctgcctgcact

gatactcacatcttggcctcatggtggtcatcaacagtgggttatctgcatcataaactctccct
tgttgctgtctcctatgctgtcatcttgctctctgagaacacacagttctgaaggcgctgga
aagctctccacctgtggatctcacattgctgtgatttgttgcattgtccatgcatttgtatat
acacgacccatctgtttccctgacaaaatggcggcaatatttatatcatcttaaatccct
tgctcaatccttgatttacacttcaggaataaggaagtaaaacaggccatgaggagaatat
ggaacagactgatggtggttctgatgagaaagaaaatattaaactttaa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 30

MFSMTTEALNNFALGCTNLLMTMIPQIDLKQIFLCPNCRLYMIPVG
AFIFSLGNMQNQSFVTEFVLLGLSQNPNVQEIVFVVFLFVYIATVG
GNMLIVVTILSSPALLVSPMYFFLGFLSFLDACFSSVITPKMIVDSL
YVTKTISFEGCMMQLFAEHFFAGVEVIVLTAMAYDRYVAICKPLHY
SSIMNRRLCGILMGVAWTGGLLHSMIQILFTFQLPFCGPNVINHFM
CDLYPLLELACTDTHIFGLMVINSGFICIINFSLLLVSYAVILLSLRT
HSSEGRWKALSTCGSHIAVVLFFVPCIFVYTRPPSAFSLDKMAAI
FYIILNPLLNPCLIYTFRNKEVKQAMRRIWNRLMVVSDEKENIKL

OR5AC2

DNA - SEQ ID NO: 31

atggatatcatcagaggaaataagactcttgtacagagttgttcacaggacttacagat
cgaccatggctgcacgtcccttcttgggtgtttgggttatctcatcaccatggggcaa
ccttggactgatagttaatttggAACGACCCCCatcttcatatGCCATGTACTTATTCTTGGT
ggTTAGCCTTCAGATGCTGTACTTCAACCTCTATAACCCCTAGGATGCTGGTCAATTCTTAGA
caagactgcaatgatATCCCTAGCTGAGTGcatCACCCAGTTACTTTGCTTCAGTGCAAC
taCAGAAATGCTCCTGGTGTATGGCCTATGACCGCTATGTAGCCATATGTAATCCCTGCT
TTATCCAGTGTATGTCACAAACTCAGCGCTAGTTGCTAAGTATTCTATGTAATTGGTTTC
CTGCATCCTCTGGTGTATGTGAGTTACTATTGCGACTAACTTCTGCAGGTTAACATAACATTAA
TTTCTACTGTGAAATTACAACGTGTTCAAAATTCTATGCAATGGTCCATCTTAAACGCACAAATG
ATATTATTTGGTGTCTTATAACAAATACCCACTTAAATGACTATCATATACTCTTAACTCGTGTGCT
CTTGATATTCTGAAAAAAAAGTCTGAAAAGGGCAGAAGCAAAGCCTCTCCACATGCGC
GCCCATCTGCTTCTGTCTATTGTACTACGGAAACTCTGATCTTATGTATGTGCGTCTGCATCTGG

cttagctgaagaccaagacaaaatgtattctctgtttacacgattataattccctgctaaacc
catttatttacagcttgagaataaaaaagtcatgcatgcattgagaagagtataaggaagt
aa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 32

MDISEGNKTLVTEFVLTGLTDRPWLHVLFVFVFLVVYLITMVGNLG
LIVLIWNDPHLHMPMYLFLGGLAFSDACTSTSITPRMLVNFLDKTA
MISLAECITQFYFFASSATTECFLLVMMAYDRYVAICNPLLYPVMM
SNKLSAQQLSISYVIGFLHPLVHSLLLRLTFCRFNIIHYFYCEILQL
FKISCNGPSINALMIFIFGAFIQIPTLMTIISYTRVLFDILKKSEKGR
SKAFSTCGAHLLSVSLYYGTLIFMYVRPASGLAEDQDKVYSLFYTI
IIPLLNPFIYSLRNKKVMHALRRVIRK

OR8H3

DNA - SEQ ID NO: 33

atgatggtagaaggaatgacacaaaatgtggctgacttcattcctacggactgtcagactct
gaagaggccatggctgtttatgctatttcctcatatacctaattactatgctgggaat
gtggggatgctattgataatccgcctggacccctccagctcacactccatgtatccccctactc
acctgtcatttattgacccatgtactcaactgtcgacacacccatgtatccctact
acttccaaactatattccttcacggctgcttgcctcatcactggccatgtgatggcttatgg
aatgttatcttcctcaatggctatgatcgatgcagcgatctgcagtcctctacactaca
cagttattatgccaaaaggctcgccctcgctcatcactggccatgtgatggcttatgg
actcccttgtcaatgtggttccatgagcagattgcattctgtgactcaaacataattcatcactt
ttctgtgacactccccattttagctctgtcctgcactgacacacagacaactgaaatgtat
attcattatcgctgggtccaccctgatgggtcccttatcacaatatgcattctatgtgtccattc
tctctaccatcctgaaaattaattccacttcagaaaggcagaaagcattctctacttgcgtctc
atctctggagtcaccatctctatgaaactatgattttacttacttaaagccaagaaagtctt
ttccttggaaagagatcaagtggctcctgtgtttatactattgtgattccatgctgaatccactc
atttatagtcttagaaacagagaagtggaaaaatgctctcattagagtcatgcagagaagaca
ggactccaggttag

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 34

MMGRRNDTNVADFILTGLSDSEEVQMALFMLFLLIYLITMLGNVG
MLLIIRLDLQLHTPMYFFLTHLSFIDLSYSTVVTPKTLANLLTSNYIS
FTGCFAQMFCFVFLGTAECYLLSSMAYDRYAAICSPLHYTVIMPK
RLCLALITGPYVIGFMDSFVNVSMSRLHFCDSNIIHHFFCDTSPIL
ALSCTTDNTEmLIIfIAGSTLMVSLiTISASYVSiLSTiLKINSTSGK
QKAfSTCVSHLLGVTIFYGTMIFTYLKPRKSYSLG RDQVAPVFYTI
VIPMLNPLIYSLRNREVKNALiRVMQRQRQDSR

OR11G2

DNA - SEQ ID NO: 35

atggaaaatcttcaacagccccagcaactccaggcacccactggcattcatccctgggcttc
ccttgccccagggagggcagatccctttgtcttgcactgtttacccctgaccctc
atgggcaatggttccatcatctgtgtgcactggatcagagactccacgccccatgtac
atccctgctcgccaacttccttggagatatgttatgtcacccacagtccccagcatgctg
gccaaacttcctctgacaccaagatcatctcgatctggctgctccctccagttctactttcttc
tccttggctctacagaatgttttcctggcagttatggcattgtatcgatccatctgtcg
gcctctacgctatccaaccattatgaccagacgtctgtaccaatctgtggtaattgtgg
tacttggttcatctggttctgattcctatgtcaacatctccaaatgtcctctgtggatcttagga
ttattgaccacttcatatgtgacccagctccctctaactctacttgcaaaaaaggccctgtga
tagagctgtctttctgtcttaagtccctgcccgtctttatgtcttcttcattgtgggtcctatg
ctctggcgtgagagctgtgtgagggccctcagcagctggagaagaaaggcttctcca
cctgtgggtctcacccgtgtggttcactgttctacggctcagttactggcatgtatggagcc
caccatctaagaatgaagctggaaagcagaagactgtgactctgtttattctgttttaccc
actgtttaaccctgtgatatactgtttaggaacaaagatatgagaaaagctctgaagaaatt
ttggggaaacataa

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 36

MKIFNSPSNSSTFTGFILLGFPCPREGQILLFVLFTVVYLLTMGN
GSIICAVHWWDQRLHAPMYILLANFSLEICYVTSTVPSMLANFLSD
TKIISFSGCFLQFYFFFSLGSTECFFLAVMAFDRYLAICRPLRYPTI
MTRRLCTNLVVNCWVLGFIWFLIPIVNISQMSFCGSRIIDHFLCDP

APLLLTCKKGPVIELVFSVLSPLPVFMLFLFIVGSYALVVRAVLRV
PSAAGRRKAFSTCGSHLAVVSLFYGSVLVMYGSPPSKNEAGKQK
TVTLFYSVVTPLLNPVIYSLRNKDMRKALKKFWGT

OR52N2

DNA - SEQ ID NO: 37

atgtctggggacaacagactccagcctgaccccaggattcttatcttgaatggcgccctgggc
tggaagccacacacatctggatctccctgccattctgcttatgtacatcattgtgtcgccatgggg
aactgtgggctcatctgcctcatcagccatgaggaggccctgcaccggccatgtactacttc
ctggccctgctccctcactgatgtcaccttgtcaccaccatggtaatgtgtgcata
ttctggttcaacctcaaggagattgacttaacgcctgcctggcccaagatgttttgtccatatgc
tgacagggatggagtctgggtgctcatgctcatggccctggaccgctatgtggccatctgct
acccttacgctatgccaccatccttaccaaccctgtcatgccaaggctggcttgccaccatt
cttgaggaatgtgatgctcatcatcccattcactctcctcaccaagcgcctgccttattggcg
gggaacttcatcccccacacactgtgaccatgtctgtggccaaggatcctgtggcaatt
tcaaggtaatgctattatggtctgatggtgctctcctgattgggtgtttgatatctgcttatctc
tgtatcttacactatgatttgcaggctgtatgagcctgtcatcagcagatgctcgtcacaag
ccttcagcacctgcacatctcacatgtgtccattgtgatcacctatgtgctgcttttacttttc
actcatcgttttaggacacaatatccaaaccacatacacatcatcgtggccaaccattatc
tgctactgcctcctaccatgaacccaattgttatggagtcaagaccaaggcattcaggaag
gtgtaattaaattttactggagacaaggtagttacctatgacaaatga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 38

MSGDNSSSLTPGFFILNGVPGLEATHIWISLPFCFMYIIAVVGNCGLICLISHEEALHRPMYYFLALLSFTDVTLC
TLMVPNMLCIFWFNLKEIDFNACLAQMFFVHMLTGMESGVMLMALDRYVAICYPLRYATI
LTNPVIAKAGLATFLRNVMLIIPFTLLTKRLPYCRGNFIPHTYCDHM
SVAKVSCGNFKVNAYGLMALLIGVFDICCISVSYTMILQAVMSLS
SADARHKAFSTCTSHMCSIVITYVAAFFTFFTHRFGHNI
PQNHII
VANLYLLLPPTMNPIVYGVTKQIQEGVIKFLLGDKVSFTYDK

OR5T1

DNA - SEQ ID NO: 39

atgtttatattaataagcttcacagaagaattgatgtcaagtctccatattttattatTTtagcaa
tctatctattcactctaataaggcaatttagggctgggttaccgatcattggggattctggctca
cagcccaatgtactatTTCTGGTGTttatcatttggatgtctgctattctacagttgtcactcca
aaaatgttgtcaattccctggaaaaataaaatctattcatttcttggatgtgcaacacagat
gtttcttgctgtacttttggaaaccacagaatgcttcttggctgcaatggcttatgatcgctatgt
agccatctacaaccctccctgtattcagtgagcatgtcacccagagtctatgtgccactcatc
actgcttcctatgtgcttagcatttacatgctactatacatacagtggctacattgcctgcctt
ctgtggatccaatgaaattaggcatgtctttgtaatatgcctcctccctgctattctgttctgac
actcacgtaatccagcttctattcttactttgtggcttattgagatagtcactatcctgattgtc
ctgatctcctatggtttattctgttggccattctgaagatgcagtctgctgaaggaggagaaa
agtcttcttacatgtggagctcacctaactggagtgacaatttatcatggacaatccttc
gtatgtgagaccaagttccagctacacttcggacaatgacatgatgtcaatatttatacc
attgtgattcccattgtgaatcccatcatctacagttgcggaaacaaagatgtaaaggaggca
atcaaaagattgttgtgagaaattggttcataaataagttatag

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 40

MFILISFTEEFDVQVFLFLLFLAIYLFTLIGNLGLVVPIIGDFWLHSPM
YYFLGVLSFLDVCYSTVVTPKMLVNFLAKNKSISFLGCATQMFLA
CTFGTTECFLLAAMAYDRYVAIYNPLLYSVMSMSPRVYVPLITASYV
ASILHATIHTVATFSLSFCGSNEIRHVFCNMPPPLAISCSDTHVIQL
LFFYFVGSIIEIVTILIVLISYGFILLAILKMQSAEGRRKVFSTCGAHLT
GVTIYHGTLIFMYVRPSSSYTSNDMIVSIFYTIVIPMLNPIIYSLRN
KDVKEAIKRLLVRNWFINKL

OR4S2

DNA - SEQ ID NO: 41

atggaaaaaaaataaacaacgttaactgaattcatttctgggtcttctcagagcccagagattg
agaaagttgtttgtgggtttcttctacataatcatttctggaaatctcctcatcatgctg
acagttgcctgagcaacctgttaagtccatgtatttctcagttctgtctttgtggac
atttggtaactcttcagtcacagctccaaagatgattgtgacctgttagcaaaggacaaaacca

tctcctatgtggggcatgtgcaactgttggagtacattcttggtgactgagatcttcatc
cttactgtaatggcctatgatcgttatgtggctatctgtaaaccctacattatgaccatcatg
aaccgggagacatgcaataaaatgttattaggacgtggtaggtggttcacactccatt
atccaagtggctctggtagtccaactacccttggaccatgagatagatcactactttgt
gatgttcaccctgtgtgaaacttgccgtcacagaaacatacattgtgggttgtgtgacagc
caacagtggtaccattgctctgggagtttgttatctgctaattcctacagcatcatcttagtt
ccctgagaaagcagtcagcagaaggcaggcgaaagccctccacctgtggctccac
attgccatggcgttatctttcgccccctgtactttatgtacatgcgccgtacgacaccttca
gaggataagatggcgtgttatccattactccatgttaatcctctgatttataca
ctgagaaatgcagaagtaaagaatgcaatgaagaaactgtggggcagaaatgtttctgg
aggctaaaggaaatag

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 42

MEKINNVTEFIFWGLSQSPEIEKVCVVFSFFYIIILLGNLLIMLTVCL
SNLFKSPMYFFLSFLSFVDICYSSVTAPKMIVDLLAKDKTISYVGC
MLQLFGVHFFGCTEIFILTVMAYDRYVAICKPLHYMTIMNRETCNK
MLLGTWVGGFLHSIIQVALVQLPFCGPNEIDHYFCDVHPVLKLA
CTETYIVGVVVTANSGTIALGSFVILLISYSIILVSLRKQSAEGRKA
LSTCGSHIAMVVIFFGPCTFMYMRPDTTFSEDKMVAVFYTIITPMI
NPLIYTLRNAMEVKNAMKKLWGRNVFLEAKGK

ETIQUETA FLAG®

DNA - SEQ ID NO: 43

gattacaaggacgacgacgataag

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 44

DYKDDDDK

ETIQUETA RHO

DNA - SEQ ID NO: 45

atgaacgggaccgaggcccacacttctacgtgccttctccaacaagacggcggtgg

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 46

MNGTEGPNFYVPFSNKTGVV

ETIQUETA LUCY

DNA - SEQ ID NO: 47

atgagacccaggatcctgctgctcctggccctgctgaccctaggcctggct

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 48

MRPQILLLALLTLGLA

SUBUNIDADE ALFA DE PROTEÍNA G HUMANA GOLF

DNA - SEQ ID NO: 49

atgggtctgtgctacagtctgcggccgctgcttcggggcccaggggacgaccctgcgc
ggcctcggagccgccggtgaggacgcgcagcccccggccccggccctggcccca
gtccggcgcccgcaaggacacggcccgaccctgctccctcgggcccggcgaaggga
gcccggcatgcgctggccaaagcagacaagccgaaggagaagcggcagcgcacc
gagcagcttagtgccgaggagcgcgaggcggccaaggagcgcgaggcggtaaggag
gcgaggaaagtgagccgggcatgcaccgcattgcgcgaccagaagcgcgacactgc
agcagacgcaccggctctgctgcgggctggtagtctggaaaagcactatgtcaa
acagatgaggatcctgcacgtcaatggttaatcccaggaaaagaaacagaaaattctg
gacatccggaaaaatgttaaagatgctatcgtgacaattgttcagcaatgagtactataa
cctccagttccgctggccaaccctgaaaaccaattcgatcagactacatcaagagcatgc
ccctatcactgactttgaatatcccaggaattttgaccatgtgaaaaacttggacgatg
aaggcgtgaaggcatgcttgagagatccaacgaataccagctgattgactgtgcacaata
cttcctggaaagaatcgacagcgtcagttggtagtggactacacacccacagaccaggac
ctcagatgcagagttctgacatctggattttgagaacgattccaagtggacaaagtaactt
ccacatgtttagttggccagaggatgagaggaaaatggatccagtgcattaaacg
atgtcacagctatcattacgtcgcagcctgcagtagctacaacatggattcgagaagata
acaacaccaacaggctgagagagtcctggatctttgaaagcatctggacaaacaggtg
gttacggaccattctatcatcttggatcttgcacaaacaagatgtggcagaaaaagtctgg
caggaaatcaaaaattgaagactattcccagaatatgcaaattatactgttccctgaagacg
caacaccagatgcaggagaagatcccaaagttacaagagccaaagtctttatccggac
gttttgaggatcagcacggccaccggtagcggcaaacattactgctacccgcacttcac
gcccgtggacacagagaacatccgcagggtgtcaacgactgcgcgacatcatccag

cgatgcacctcaagcagtatgagcttgtga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 50

MGLCYSLRPLLFGGPGDDPCAASEPPVEDAQPAPAPALAPVRAA
ARDTARTLLPRGGEGSPACARPKADKPKEKRQRTEQLSAEEREA
AKEREAVKEARKVSRGIDRMLRDQKRDLQQTHRLLLGGAGESGK
STIVKQMRILHVNGFNPEEKQQKILDIRKNVKDAIVTIVSAMSTIIPP
VPLANPENQFRSDYIKSIAPITDFEYSQEFDHVKKLWDDEGVKA
CFERSNEYQLIDCAQYFLERIDSVSLVDYTPTDQDLLRCRVLTSGI
FETRFQVDKVNFMFDVGGQRDERRKWIQCFNDVTAIYVAACS
SYNMVIREDNNTNRLRESLDLFESIWNNRWLRTISIILFLNKQDML
AEKVLAGKSKIEDYFPEYANYTVPEDATPDAGEDPKVTRAKFFIR
DLFLRISTATGDGKHYCYPHFTCAVDTENIRVFNDCRDIQRMHL
KQYELL

SUBUNIDADE ALFA DE PROTEÍNA G HUMANA GA15

DNA - SEQ ID NO: 51

atggcccggtcgctgacctggcgctgctgcccctggcctgacggaggatgagaaggcc
gccggcccggtggaccaggagatcaacaggatccttggagcagaagaaggcaggacc
gcggggagctgaagctgctgctttggccaggcgagagcggaaagagcacccatca
agcagatgcggatcatccacggcgccggctactcgaggaggagcgcaagggtccgg
ccccctggtctaccagaacatctcgatgcggccatgatcgaggccatggagcggct
gcagattccattcagcaggcccagagcaagcaccacgcccgtcatgagccagg
accctataaagtgaccacgttgagaagcgctacgctgcggccatgcagtggctggag
ggatgccggcatccgggcctgctatgagcgtcggcgaaattccacctgctcgattcagcc
gtgtactacctgtcccacctggagcgcattaccgaggaggctacgtccccacagctcagg
acgtgctccgcagccgcattaccactggcatcaacgagtactgcttccgtgcagaa
aaccaacctgcggatcggtggacgtcgaaaaaaccggccagaagttagcggtaagaaatggatcc
attgttcgagaacgtgatcgccctcatctacctggcctactgagtgaaatacgaccaggcct
ggaggagaacaaccaggagaaccgcattggactatcct
ggaactaccctggttcaaaagcacatccgtcatcctttctcaacaaaaccgacatcctgga

ggagaaaaatccccacccacctggctacctattccccagttccagggccctaagcagg
atgctgaggcagccaagagggtcatcctggacatgtacacgaggatgtacaccgggtgcgt
ggacggccccgagggcagcaagaaggcgcacgatcccacgcgccttcagccactac
acatgtgccacagacacacagaacatccgcaaggcttcaaggacgtgcggactcggtg
ctcggccgctacctggacgagatcaacctgctgtga

PROTEÍNA - SEQ ID NO: 52

MARSLTWRCACPWLDEKAAARVDQEINRILLEQKKQDRGELK
LLLLGPGESGKSTFIKQMRIIHGAGYSEEERKGFRPLVYQNIFVSM
RAMIEAMERLQIPFSRPESKHASLVMSQDPYKVTTFEKRYAAA
MQWLWRDAGIRACYERRREFHLLDSAVYYLSHLERITEEGYVPT
AQDVLRSRMPTTGINEYCFSVQKTNLIVDVGGQKSERKKWIHC
FENVIALIYLASLSEYDQCLEENNQENRMKESLALFGTILELPWFK
STSVILFLNKTDILEEKIPTSHLATYFPSFQGPQDAEAKRFILD
YTRMYTGCVDGPEGSKKGARSRRLFSHYTCATDTQNIRKVFKD
RDSVLARYLDEINLL

SEQ ID NO: 53

MOTIVO

MAYDRYVAIC

SEQ ID NO: 54

MOTIVO

FSTCSSH

SEQ ID NO: 55

MOTIVO

PMLNPFIY

[0093] Os exemplos a seguir são ilustrativos apenas e não se destinam a limitar o escopo da invenção conforme estabelecido no Sumário, Descrição ou nas Reivindicações.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

[0094] Identificação de receptores odorantes ativados de DMTS de camundongo e humanos inovadores

[0095] A identificação de novos receptores odorantes foi realizada de acordo com o método revelado no documento nº WO2014/210585. Brevemente, os neurônios sensoriais olfativos murinos foram expostos a DMTS e triados com o uso de uma técnica de imaginologia de Ca²⁺. Os neurônios que foram ativados por DMTS foram adicionalmente isolados para análise de transcriptoma completa para identificar o receptor odorante responsável. O cDNA correspondente ao mRNA de célula isolada foi gerado e amplificado por método com base em PCR (Clontech/Takara, Kit SMARTer® Ultra® Low Input RNA para Sequenciamento - v3, cat. 634848). O cDNA amplificado foi, então, usado para gerar uma biblioteca de cDNA Illumina para Sequenciamento de Próxima Geração e a geração de 100 sequências de leitura única de par de base. As sequências foram alinhadas a um genoma de referência de camundongo (como UCSC versão mm10) a fim de gerar o transcriptoma completo. Devido ao fato de que apenas um receptor odorante (OR) único é fortemente transscrito por neurônio sensorial olfativo, a identificação subsequente do OR responsável de DMTS pode ser alcançada. A avaliação de relação filogenética com o uso de buscas de similaridade de sequência foi, então, usada para identificar o OR humano correspondente. Os perfis de resposta funcionais similares entre pares de OR ortólogos são frequentemente observados [por exemplo, Adipietro, K. A, et al. PLoS Genet. 8, e1002821–e1002821 (2012), Sato-Akuhara, N. et al. J. Neurosci. 36, 4.482 a 4.491 (2016) e documento nº WO2016/201152] e podem ser usados para identificação de OR humana [por exemplo, Armelin-Correia L. M. e Malnic B. J Agric Food Chem. doi: 10.1021/acs.jafc.6b04998 (2017)]. A Figura 1 mostra os níveis de identidade em pares entre os receptores mencionados no presente documento. ORs que não compartilham uma relação ortóloga e/ou paráloga compartilham apenas uma média de 39% ±13,1%. Todas as relações

ortólogas e parálogas compartilham uma média de $77\% \pm 7,5\%$. Todos os pares parálogos e ortólogos são indicados por uma célula sombreada em cinza. Os mesmos representam os níveis de identidade mais alto suportados pelos níveis de identidade de aminoácido indicados.

EXEMPLO 2

CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DE RECEPTORES DE DMTS DE CAMUNDONGO E HUMANO

[0096] Os experimentos de resposta de dose foram realizados para avaliar o nível de atividade de DMTS da linhagem celular modificada que expressa receptores DMTS putativos individuais. Com o uso de um ensaio à base de célula, os receptores de camundongo Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738 e Olfr742, e os receptores humanos OR4S2 e OR52N5 foram testados em uma linhagem celular HEK293T em que o gene RTP1 endógeno foi ativado e a proteína chaperona de receptor odorante foi expressada (descrito no documento nº WO2016/201153). Os genes de receptor de camundongo foram etiquetados com uma combinação de etiquetas Lucy-FLAG®-Rho e os receptores humanos foram etiquetados com uma combinação de etiquetas Rho-FLAG® que resulta em uma proteína de fusão de etiqueta::receptor para o ensaio à base de célula. Os genes de receptor foram cotransfetados com o gene de Gα_{olf} de subunidade alfa de proteína G humana e foram expostos para aumentar as concentrações do odorante de mau odor. A coexpressão do Gα_{olf} humano nesse ensaio com base em célula ativa a trajetória de transdução Gs que leva a um aumento de cAMP interno mediante ligação ao ligante apropriado. A atividade induzida por odorante foi detectada medindo-se o aumento de cAMP no citosol com o uso de um kit com base em Fluorescência Tempo-Resolvida Homogênea (HTRF) (CisBio, kit cAMP dinâmico 2, cat. 62AM4PEJ). Um aumento dependente de dose da atividade de receptor é observado especificamente para DMTS, mas não para ácido butírico, um outro mau odor conhecido usado como um controle negativo

(Figura 1). Os níveis de atividade são relatados pela potência da resposta induzida por DMTS para cada receptor como medida do valor de EC50 (a concentração eficaz na qual o receptor responde em seu nível de eficácia de ativação meio-máxima para um dado composto).

EXEMPLO 3

CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DE RECEPTORES DE DMTS HUMANOS ADICIONAIS

[0097] Os experimentos de resposta de dose foram realizados para avaliar o nível de atividade de DMTS das linhagens celulares modificadas que expressam receptores DMTS putativos individuais. Uma linhagem celular que expressa de modo estável um receptor humano foi gerada em uma linhagem celular HEK293T para cada um dos receptores humanos a seguir: OR2L13, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2 ou OR52N2. Os receptores foram etiquetados com uma combinação de etiquetas FLAG®-Rho e coexpressados de modo estável com a subunidade alfa de proteína G humana G α 15 para o ensaio à base de célula. A coexpressão do G α 15 humano ativa a via de transdução de Gq que leva a um aumento de Ca $^{2+}$ interno mediante ligação ao ligante apropriado. Os receptores foram expostos para aumentar as concentrações de DMTS. A atividade induzida por odorante foi detectada medindo-se o aumento de Ca $^{2+}$ no citosol com o uso de um corante fluorescente sensível a cálcio (Molecular Devices, corante Calcium 5, cat. R8186) e medindo-se a mudança na Razão de Fluorescência Relativa (RFU) com o uso de um leito de placa de imaginologia fluorimétrica (Molecular Devices, FLIPR) após a exposição de odorante. Um aumento dependente de dose de atividade de receptor foi registrado e uma curva de resposta de dose correspondente é mostrado para DMTS (Figura 2). A linhagem celular que não tem um receptor foi usada como um controle para atividade não específica em altas concentrações de composto ('Sem receptor'). Os níveis de atividade são relatados pela potência da resposta induzida por DMTS para cada

receptor como uma medida do valo de EC50.

EXEMPLO 4

IDENTIFICAÇÃO DE INIBIDORES DE RECEPTOR DE DMTS

[0098] As linhagens celulares estáveis descritas no Exemplo 3 foram usadas como uma plataforma de triagem de antagonista para identificar compostos que têm a propriedade para diminuir a atividade de receptor induzida por DMTS. Cada linhagem celular estável que expressa um receptor odorante humano foi triada com uma biblioteca de composto volátil por suas propriedades inibidoras e inibição de cheiro de DMTS potencial. Primeiro, as misturas binárias individuais de DMTS com cada um dos compostos de teste foram apresentadas às células. O monitoramento de ponto único da atividade de célula induzida por DMTS na presença ou ausência de um composto de teste permitida para a identificação de compostos com uma supressão putativa ou efeito inibidor. Estas correspondências foram adicionalmente confirmadas em um ensaio de curva de resposta de dose inibidora para avaliar a potência de inibição de atividade como uma medida da IC50 (a concentração de inibidor cuja atividade de receptor é inibida pelo nível de eficácia de inibição meio máxima de um dado composto de teste). Uma diminuição dependente de dose de atividade de receptor foi registrada com concentrações crescentes de compostos de teste na presença de uma concentração de ativação única de DMTS (EC80) e curvas de inibição de resposta de dose correspondentes foram obtidas. Os compostos na tabela a seguir são exemplos de compostos que diminuíram a atividade induzida por DMTS de pelo menos um receptor, conforme representado na Figura 4.

Ciclemona A	1,2,3,4,5,6,7,8-octa-hidro-8,8-dimetil-2-naftalenocarbaldeído (A) + (B,C,D) + octa-hidro-5,5-dimetil-2-naftalenocarbaldeído
Geonol	(+)-peridro-4alfa,8abeta-dimetil-4a-naftalenol

Hivernal Neo®	3-(3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)propanal (A) + 3-(1,1-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-4-il)propanal (B) + 3-(1,1-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)propanal (C)
Lilyflore®	(+)-2,5-dimetil-2-indanmetanol
Álcool de Patchouli	(-)-(3R,6S,8S)-2,2,6,8-tetrametiltriciclo[5.3.1.0~3,8~]undecan-3-ol
Óleo de Patchouli	óleo de Patchouli
Rosinol Cryst	acetato de (+)-2,2,2-tricloro-1-feniletila
Spiranol®	5RS,6RS)-2,6,10,10-tetrametil-1-oxaspiro[4.5]decan-6-ol
Terranol	2,2,7,7-tetrametiltriciclo[6.2.1.0~1,6~]undecan-6-ol
Wolfwood®	(+)-(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilspiro[biciclo[3.1.1]heptano-3,1'-ciclo-hexano]-2'-en-4'-ona

[0099] Na Figura 4, o comprimento das barras indica a potência de inibição de atividade (IC50, expressada em concentração molar de log negativo) dos compostos selecionados para cada receptor. A ausência de uma barra indica a ausência de inibição para o par de compostos de receptor correspondente. Estes compostos podem se ligar especificamente e bloquear a atividade de receptores de DMTS ou DMDS, e podem suprimir, desse modo, ou inibir o cheiro de DMTS ou DMDS. Tais compostos podem ser, portanto, usados como contrariantes de mau odor para latrina ou aplicações de controle de odor oral.

EXEMPLO 5

PERFIS DE RESPOSTA DE RECEPTORES DE DMTS DE CAMUNDONGO E HUMANO A DMDS

[00100] Os experimentos de resposta de dose funcionais foram realizados para confirmar a atividade de DMTS nos receptores de DMTS identificados no Exemplo 2 e para caracterizar adicionalmente sua resposta a DMDS. Com o uso do mesmo ensaio à base de célula descrito no Exemplo 2, os receptores de camundongo Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738,

Olfr742 e de receptor odorante humano OR4S2 foram testados com o aumento da concentração de DMTS, DMDS ou ácido butírico (controle). Um aumento dependente de dose forte da atividade de receptor é observado para DMTS e DMDS em relação ao composto de controle de ácido butírico. Uma resposta fraca por OR4S2 e Olfr169 ao ácido butírico foi visível, mas muito fraca para considerar o ácido butírico como um ligante representativo para estes receptores. Os níveis de atividade são relatados pela potência de resposta induzida por DMTS ou DMDS para cada receptor como uma medida do valor de EC50, EC50DMTS e EC50DMDS, respectivamente. Um experimento de controle de transfecção simulado no qual as células não expressam os receptores odorantes não mostrou a atividade mediante a exposição de DMTS ou DMDS. Os antagonistas do sítio de ligação de mau odor desses receptores têm o potencial para reduzir a percepção desagradável tanto de DMTS quanto de DMDS.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um receptor olfativo que é ativado por uma substância causadora de mau odor, caracterizado pelo fato de que comprehende:

a. fazer contato com uma substância de teste e uma substância causadora de mau odor a pelo menos um receptor olfativo selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2 e OR5T1;

b. medir a resposta do receptor olfativo à substância causadora de mau odor medindo-se a resposta do receptor olfativo na presença e ausência da substância de teste;

c. identificar uma substância de teste que modula a resposta do receptor olfativo com base na resposta que foi medida na presença e ausência da substância de teste; e

d. selecionar a substância de teste identificada como um composto que modula a resposta do receptor olfativo à substância causadora de mau odor,

em que a substância causadora de mau odor é trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS).

2. Método para identificar um inibidor de mau odor, caracterizado pelo fato de que comprehende:

a. fazer contato de uma substância de teste e uma substância causadora de mau odor com pelo menos um receptor olfativo, em que o receptor comprehende um polipeptídeo que comprehende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, ou SEQ ID NO: 40;

b. medir a resposta do polipeptídeo receptor olfativo à substância causadora de mau odor;

c. identificar, com base na resposta medida, uma substância de teste que pode suprimir a resposta do receptor olfativo; e

d. selecionar, como um inibidor de mau odor, a substância de teste que suprime a resposta do receptor olfativo,

em que a substância causadora de mau odor é DMTS ou DMDS.

3. Método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de pelo menos um receptor olfativo que é ativado por uma substância causadora de mau odor, sendo que o método é caracterizado pelo fato de que comprehende:

a. fazer contato com o receptor, ou uma quimera ou fragmento do mesmo com um composto; e

b. determinar a possibilidade de o composto ter um efeito na atividade do receptor;

em que o receptor é um polipeptídeo

i) que comprehende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, ou SEQ ID NO: 40; ou

ii) é codificada por uma molécula de ácido nucleico que

compreende uma sequência de ácido nucleico que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a 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, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39 ou o complemento reverso do mesmo;

em que a substância causadora de mau odor é trissulfeto de dimetila (DMTS) ou dissulfeto de dimetila (DMDS).

4. Método para identificar um composto que modula putativamente mau odor associado a DMTS ou DMDS caracterizado pelo fato de que comprehende: (i) fazer contato com uma linhagem celular que expressa um polipeptídeo de receptor de DMTS ou DMDS com pelo menos um composto; (ii) triar por compostos que ligam, suprimem, bloqueiam, inibem e/ou modulam a atividade do dito polipeptídeo receptor olfativo; e (iii) identificar um composto que modula putativamente o mau odor associado a DMTS ou DMDS se liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade do dito polipeptídeo de receptor de DMTS ou DMDS,

em que o polipeptídeo de receptor

a. comprehende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, ou SEQ ID NO: 40; ou

b. é codificada por uma molécula de ácido nucleico que comprehende uma sequência de ácido nucleico que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com

a 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, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39 ou o complemento reverso do mesmo.

5. Polipeptídeo isolado caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, ou SEQ ID NO: 40.

6. Molécula de ácido nucleico isolada caracterizada pelo fato de que compreende

a. uma sequência de ácido nucleico que codifica o polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 5; ou

b. uma sequência de ácido nucleico que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a 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, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39 ou o complemento reverso do mesmo.

7. Molécula de ácido nucleico recombinante caracterizada pelo fato de que compreende

a. um ácido nucleico que compreende uma combinação de etiqueta que compreende pelo menos um dentre uma etiqueta Lucy, uma etiqueta

FLAG®, e/ou uma etiqueta Rho; e

b. um ácido nucleico que codifica um receptor selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR4S2, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2, e OR5T1 ou o complemento dos mesmos.

8. Molécula de ácido nucleico recombinante, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a etiqueta Lucy compreende a SEQ ID NO: 47, a etiqueta FLAG® compreende a SEQ ID NO: 43, e a etiqueta Rho compreende a SEQ ID NO: 45.

9. Vetor de expressão caracterizado pelo fato de que compreende o ácido nucleico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8.

10. Organismo hospedeiro não humano ou uma célula hospedeira caracterizado pelo fato de que foi modificado para expressar um receptor que é ativado por DMTS ou DMDS, em que o receptor

a. é selecionado do grupo que consiste em Olfr1193, Olfr1093, Olfr1097, Olfr166, Olfr169, Olfr738, Olfr742, Olfr207, Olfr665, Olfr669, Olfr1211, OR52N5, OR2L13, OR2AJ1, OR4C15, OR5AC2, OR8H3, OR11G2, OR52N2 e OR5T1; ou

b. compreende o polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 5, ou um polipeptídeo codificado pelo ácido nucleico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8.

11. Organismo hospedeiro não humano ou uma célula hospedeira caracterizado pelo fato de que compreende

a. o ácido nucleico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8; ou

b. o vetor de expressão, de acordo com a reivindicação 9.

12. Organismo hospedeiro não humano ou célula hospedeira, de acordo com

a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que a célula é uma célula eucariótica.

13. Organismo hospedeiro não humano ou célula hospedeira, de acordo com a reivindicação 10 e 11, caracterizado pelo fato de que a célula é uma célula procariótica.

14. Organismo hospedeiro não humano ou célula hospedeira, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 e 11, caracterizado pelo fato de que o organismo hospedeiro não humano ou célula hospedeira é selecionado do grupo que consiste em HEK293, CHO, Xenopus oocytes, COS, levedura e células derivadas do placode olfativo.

15. Uso de um polipeptídeo que pode ser ativado por DMTS ou DMDS que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com 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, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, ou SEQ ID NO: 40, caracterizado pelo fato de é para identificar um composto de modulação de mau odor.

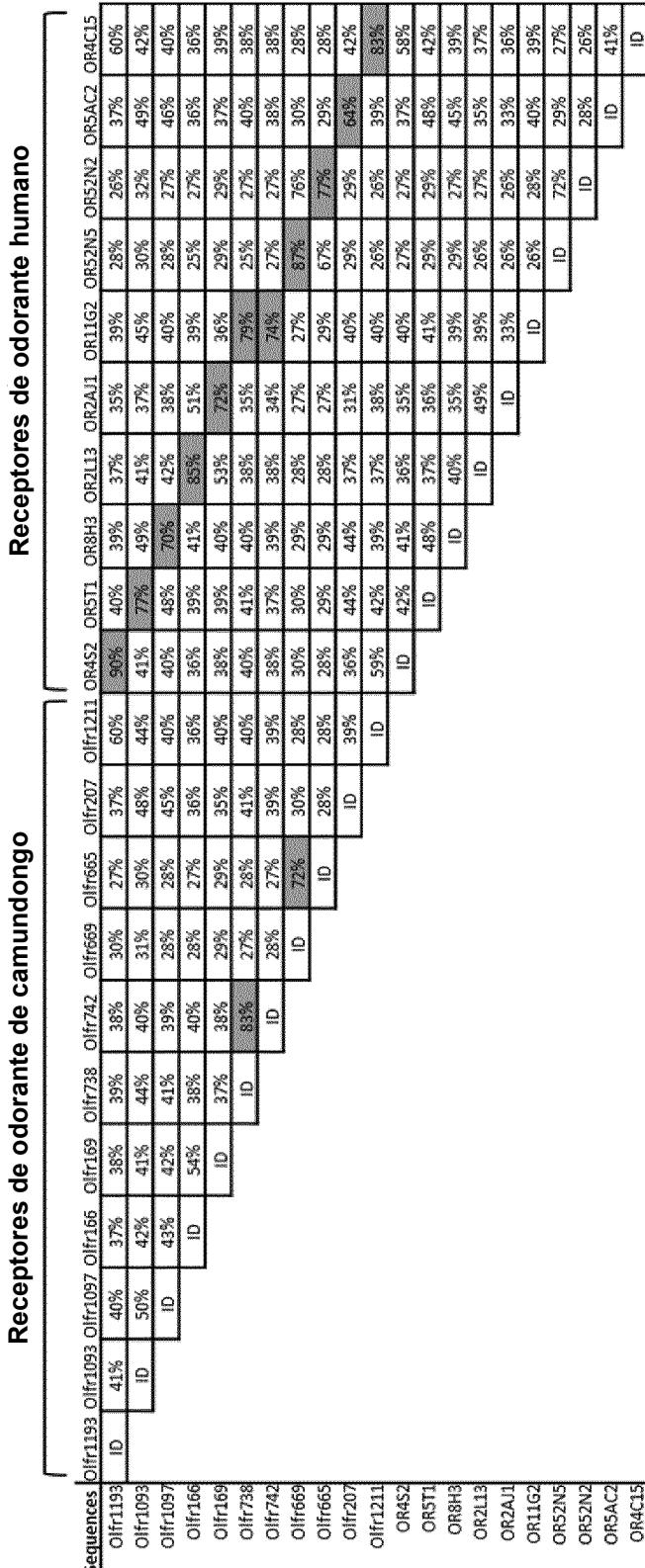
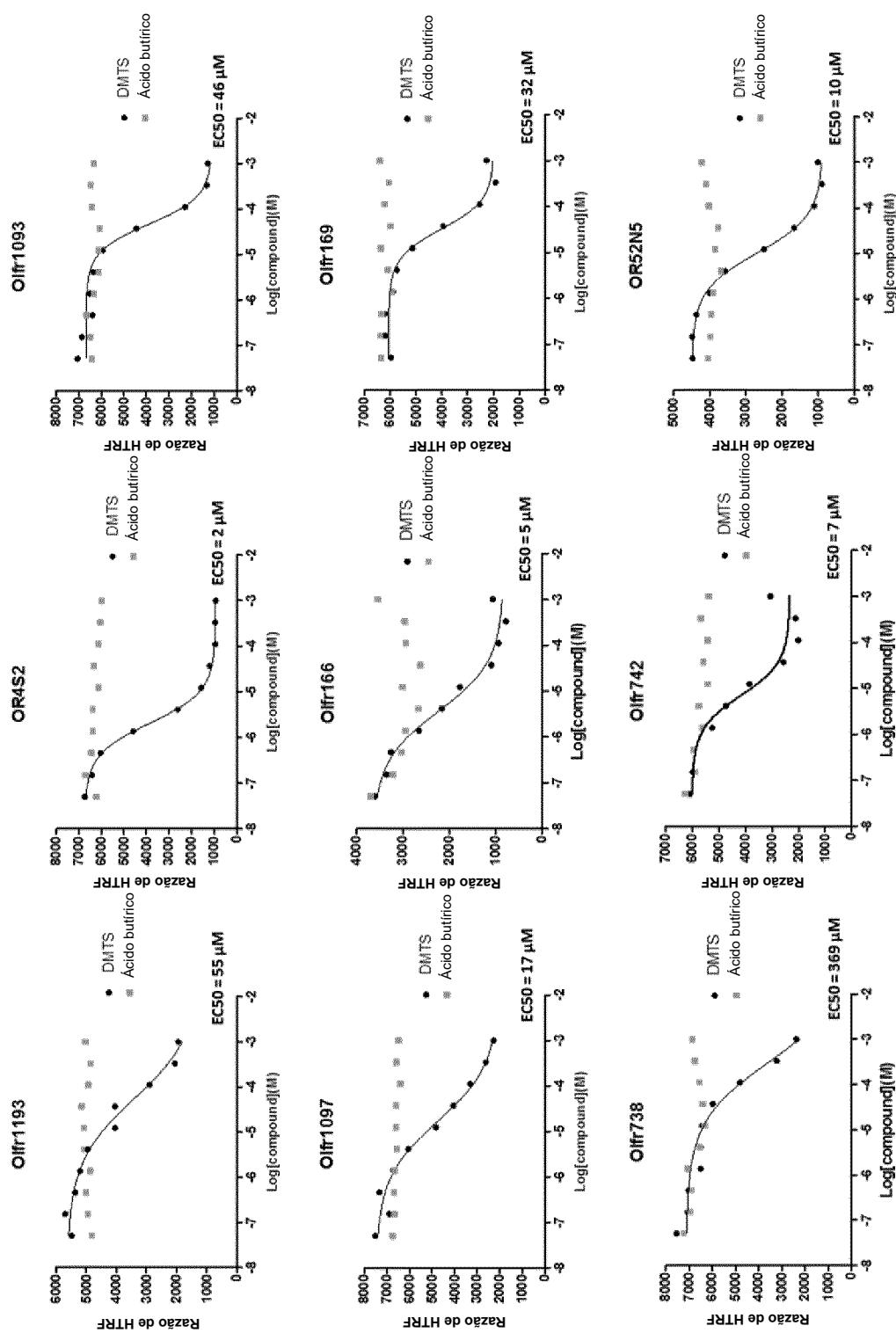
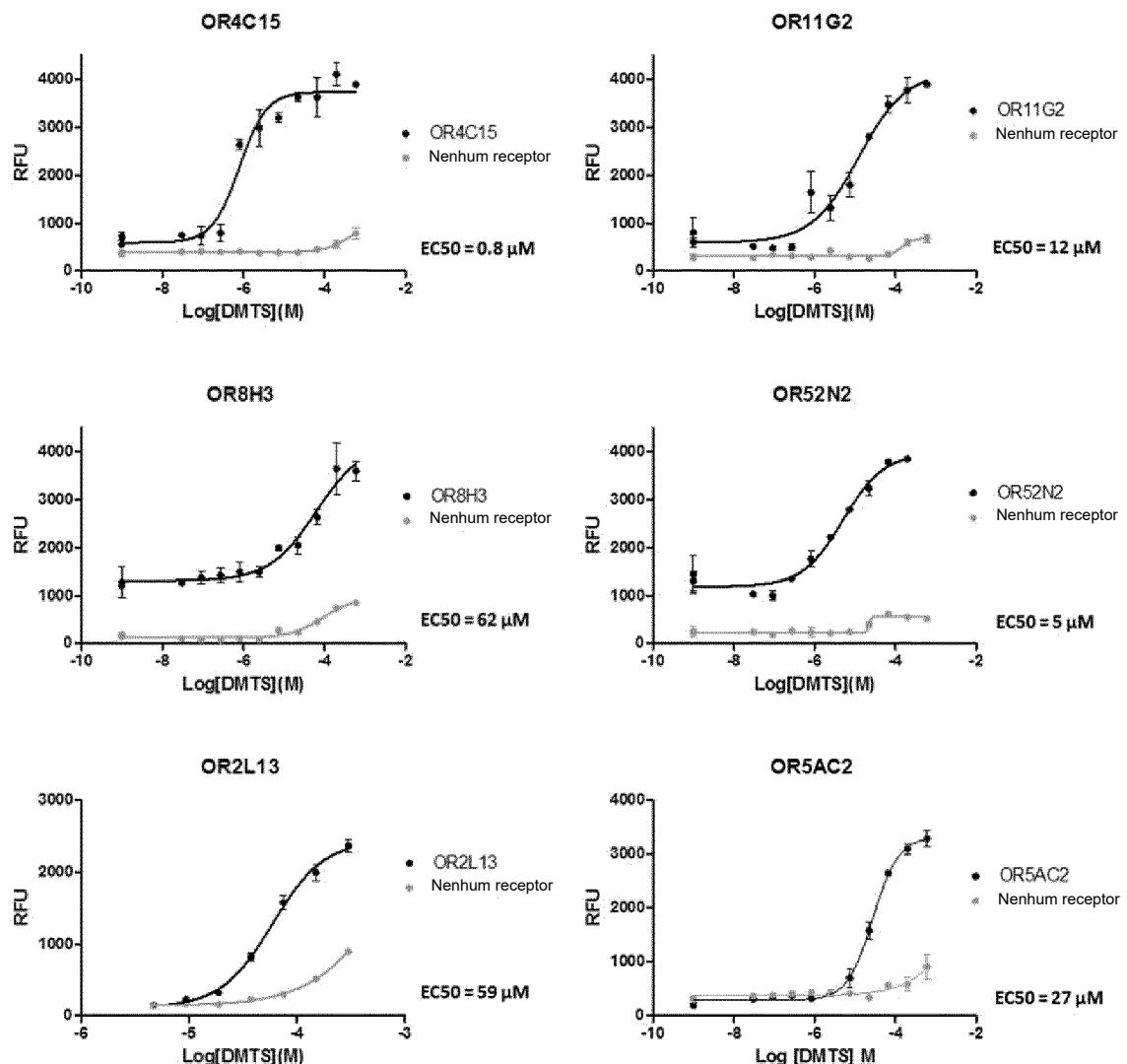
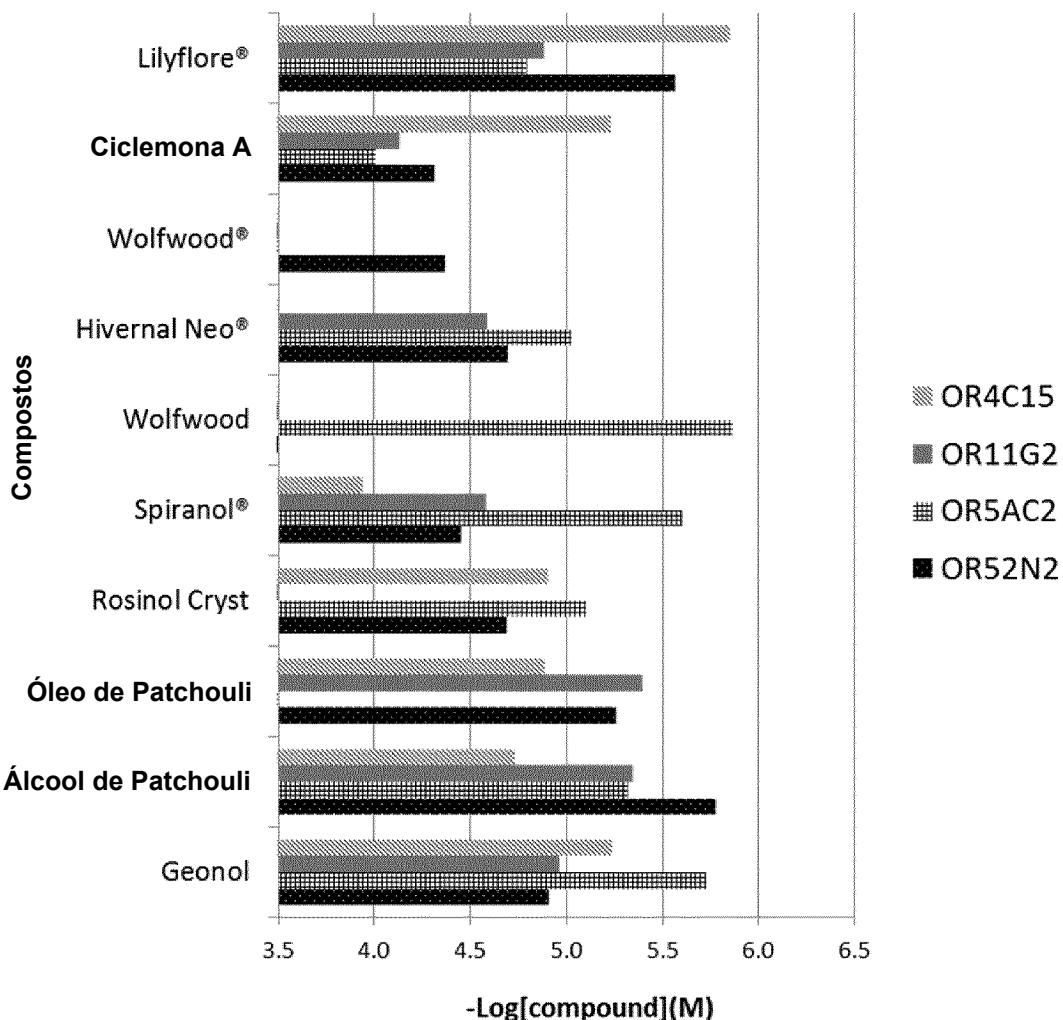
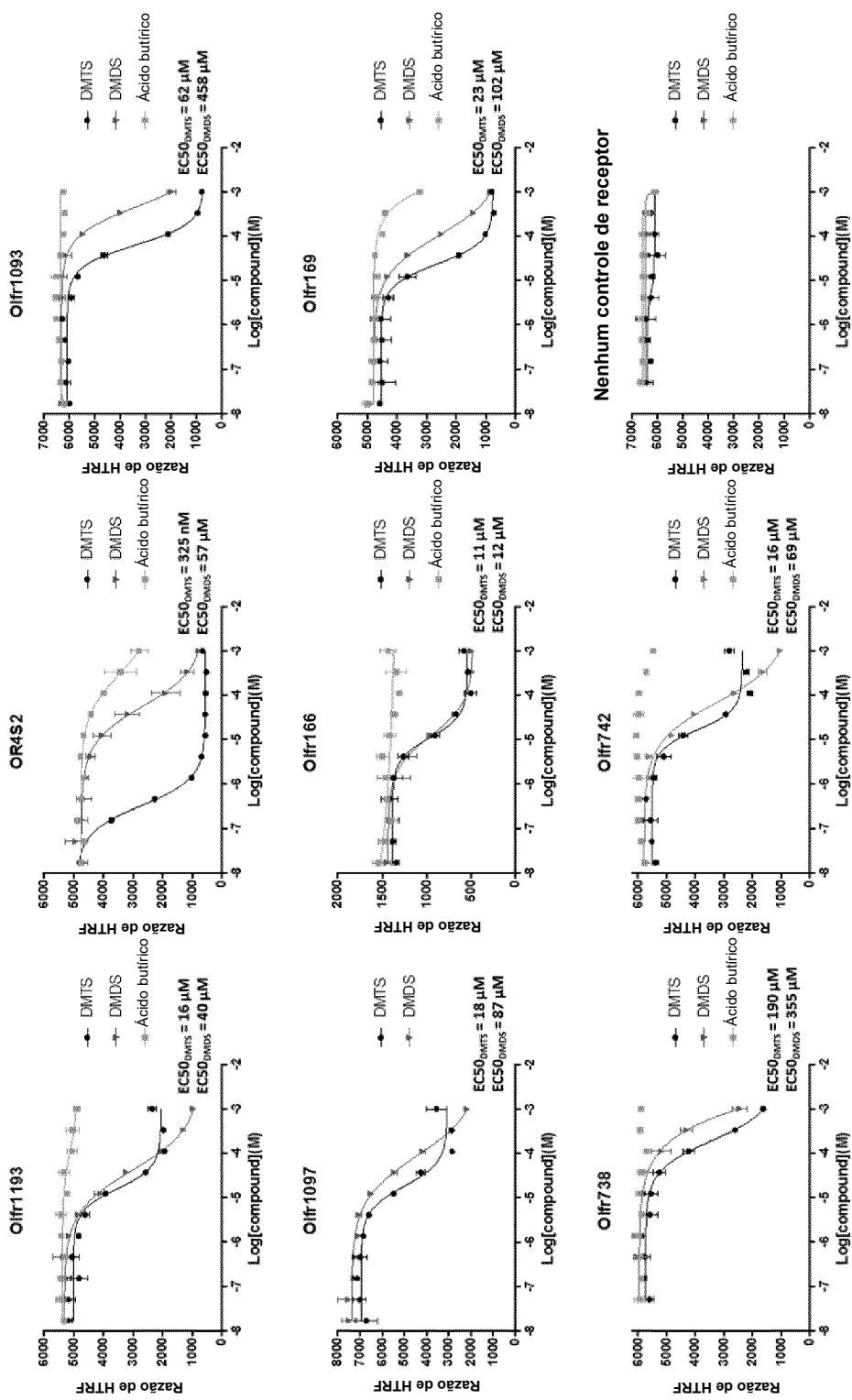


FIGURA 1

**FIGURA 2**

**FIGURA 3**

**FIGURA 4**

**FIGURA 5**

RESUMO

“MÉTODO PARA IDENTIFICAR COMPOSTOS DE MODULAÇÃO DE MAU ODOR”

Polipeptídeos que se ligam à substância causadora de mau odor DMTS. Também são fornecidas sequências de ácido nucleico que codificam os polipeptídeos. É adicionalmente fornecido no presente documento um método para identificar um composto que liga, suprime, bloqueia, inibe e/ou modula a atividade de um ou mais receptores olfativos que são ativados pela substância causadora de mau odor DMTS que compreende a) fazer contato do receptor, ou uma quimera ou fragmento do mesmo com um composto e b) determinar a possibilidade do composto ter um efeito na atividade do receptor. É adicionalmente fornecido um vetor de expressão que compreende o ácido nucleico que codifica os polipeptídeos descritos, assim como um organismo não humano ou uma célula hospedeira modificada para expressar um receptor que é ativado por DMTS. Também é fornecido o uso dos polipeptídeos para identificar compostos de modulação de mau odor.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: PRJ-2741 Listagem de sequencias.txt
- Data de Geração do Código: 30/08/2019
- Hora de Geração do Código: 18:30:30
- Código de Controle:
 - Campo 1: 92335E19C03CE1FA
 - Campo 2: 5CD03CF3A46F80D7