

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 266**

51 Int. Cl.:

C12N 9/20 (2006.01)

C11D 3/386 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014** **E 20155805 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023** **EP 3696264**

54 Título: **Composiciones y procedimientos que comprenden una variante de enzima lipolítica**

30 Prioridad:

19.07.2013 US 201361856524 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2023

73 Titular/es:

**DANISCO US INC. (100.0%)
925 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304, US**

72 Inventor/es:

**GRAYCAR, THOMAS P.;
POULOSE, AYROOKARAN J. y
ESTELL, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 956 266 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos que comprenden una variante de enzima lipolítica

5 Antecedentes de la invención

Las enzimas lipolíticas, que incluyen las lipasas y las cutinasas, se han empleado en composiciones detergentes de limpieza para la eliminación de manchas oleosas. Un mecanismo por medio del cual actúan las enzimas lipolíticas es mediante la hidrólisis de triglicéridos para generar ácidos grasos. No obstante, estas enzimas a menudo se ven
 10 inhibidas por tensioactivos y otros componentes presentes en la composición de limpieza, lo que interfiere en su capacidad para eliminar las manchas oleosas. En consecuencia, existe la necesidad de enzimas lipolíticas que presenten una función mejorada y que puedan ser eficaces en el duro entorno de las composiciones de limpieza.

15 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma, en el que la variante de enzima lipolítica o el fragmento activo de la misma comprende dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más modificaciones aminoacídicas con respecto a una enzima lipolítica original que tiene la SEQ ID NO: 1, en el que una primera modificación aminoacídica de la variante de enzima lipolítica o del fragmento
 20 activo de la misma es V187T, V187N, V187Q o V187H, en el que la variante de enzima lipolítica o el fragmento activo de la misma presenta al menos el 90% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1, y en el que la posición de aminoácidos de la variante está numerada de forma correspondiente con la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginose* expuesta en la SEQ ID NO: 1.

25 En otro aspecto, la invención también proporciona una composición que comprende al menos una variante de enzima lipolítica, tal como se establece en las reivindicaciones.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de hidrólisis de un éster de ácido graso o triglicérido que comprende poner en contacto el éster de ácido graso o triglicérido con la variante de enzima lipolítica tal como se
 30 establece en las reivindicaciones.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de limpieza, que comprende poner en contacto una superficie o un artículo con una variante de enzima lipolítica o una composición que comprende al menos una variante de enzima lipolítica tal como se establece en las reivindicaciones, opcionalmente, en el que la superficie o el artículo
 35 es una vajilla o un tejido.

Otros aspectos y formas de realización de la invención se establecen en las reivindicaciones adjuntas y se describen con mayor detalle en la descripción adjunta.

40 Descripción de la invención

La presente invención proporciona enzimas lipolíticas mejoradas, especialmente enzimas útiles para composiciones detergentes. Específicamente, la presente invención proporciona variantes de enzimas lipolíticas que presentan dos o más modificaciones, tal como una sustitución, en comparación con una enzima lipolítica original tal como se establece
 45 en las reivindicaciones, que presentan una actividad lipolítica mejorada, tal como una hidrólisis mejorada de ésteres de ácido graso o triglicéridos o, por ejemplo, butirato de *p*-nitrofenilo, caprilato de *p*-nitrofenilo o palmitato de *p*-nitrofenilo. La presente invención proporciona variantes de enzimas lipolíticas, incluidas, pero sin limitación, variantes de enzimas lipolíticas lipasas, que son particularmente adecuadas y útiles en una diversidad de aplicaciones de limpieza. La invención incluye composiciones que comprenden al menos una de las variantes de enzimas lipolíticas (por ejemplo, variantes de lipasas) expuestas en el presente documento. Algunas de dichas composiciones comprenden composiciones detergentes. La invención proporciona variantes de enzimas lipolíticas de la especie *Thermomyces* y composiciones que comprenden una o más de dichas variantes de lipasas. Las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención pueden combinarse con otras enzimas útiles en composiciones detergentes. La invención también proporciona procedimientos de limpieza que utilizan variantes de enzimas lipolíticas de la presente
 50 invención.

La invención incluye variantes enzimáticas de enzimas lipolíticas tal como se establecen en las reivindicaciones.

Adicionalmente, la invención proporciona modificaciones, tales como una sustitución, en dos, tres o más posiciones de aminoácidos de una enzima lipolítica que puede ser útil en una composición detergente, en la que las modificaciones favorables dan como resultado un índice de rendimiento (pl) mejorado de actividad lipolítica en comparación con la enzima lipolítica original, SEQ ID NO:1, tal como se establece en las reivindicaciones. Estas posiciones de aminoácidos pueden considerarse posiciones útiles para modificaciones combinatorias de una enzima lipolítica original.

65

A menos que se definan de otra manera en el presente documento, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque en la puesta en práctica de la presente invención se pueden utilizar muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, en el presente documento se describen algunos procedimientos y materiales. En consecuencia, los términos que se definen inmediatamente a continuación se describen más completamente haciendo referencia a la memoria descriptiva en su conjunto.

Además, tal como se utilizan en el presente documento, los términos singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen la referencia al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los ácidos nucleicos se escriben de izquierda a derecha en orientación 5' a 3'; las secuencias de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha en orientación amino a carboxi, respectivamente. Se entenderá que la presente invención no se limita a la metodología, los protocolos y los reactivos específicos descritos en el presente documento, ya que estos pueden variar dependiendo del contexto en el que los utilicen los expertos en la técnica.

Se pretende que cada limitación numérica máxima proporcionada a lo largo de la presente memoria descriptiva incluya cada limitación numérica inferior, como si dichas limitaciones numéricas inferiores se encontrasen expresamente escritas en el presente documento. Cada limitación numérica mínima proporcionada a lo largo de la presente memoria descriptiva incluirá cada limitación numérica superior, como si dichas limitaciones numéricas superiores se encontrasen expresamente escritas en el presente documento. Cada intervalo numérico proporcionado a lo largo de la presente memoria descriptiva incluirá cada intervalo numérico más estrecho que se encuentre dentro de dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran expresamente escritos en el presente documento.

Una "proteína" o un "polipéptido" comprende una secuencia polimérica de residuos de aminoácidos. Los términos "proteína" y "polipéptido" se utilizan indistintamente en el presente documento. A lo largo de la presente divulgación se utiliza el código de una y 3 letras para aminoácidos tal como se define de conformidad con la Comisión Conjunta de Nomenclatura Bioquímica (JCBN) de la IUPAC-IUB. También se entenderá que un polipéptido puede estar codificado por más de una secuencia de nucleótidos debido a la degeneración del código genético. Las mutaciones se pueden nombrar mediante el código de una letra para el aminoácido original, seguido por un número y, a continuación, el código de una letra para el aminoácido variante. Por ejemplo, la mutación de glicina (G) en la posición 87 a serina (S) se puede representar como "G087S" o "G87S". Se pueden indicar múltiples mutaciones insertando un "-", "+" o "," entre las mutaciones. Por ejemplo, las mutaciones en las posiciones 87 y 90 se pueden representar como "G087S-A090Y" o "G87S-A90Y" o "G87S + A90Y" o "G087S + A090Y".

Los términos "derivado de" y "obtenido de" se refieren no solo a una enzima lipolítica producida o producible por una cepa del organismo en cuestión, sino también a una enzima lipolítica codificada por una secuencia de ADN aislada de dicha cepa y producida en un organismo huésped que contiene dicha secuencia de ADN. Además, el término se refiere a una enzima lipolítica que está codificada por una secuencia de ADN de origen ADNc y/o sintético y que tiene las características identificativas de la enzima lipolítica en cuestión. Por ejemplo, "enzimas lipolíticas derivadas de *Thermomyces lanuginosa*" se refiere a aquellas enzimas que tienen actividad lipolítica que se producen de forma natural por *Thermomyces lanuginosa*, así como a enzimas lipolíticas tales como las producidas por fuentes de *Thermomyces lanuginosa* pero que se producen mediante el uso de técnicas de ingeniería genética por organismos que no son *Thermomyces lanuginosa* transformados con un ácido nucleico que codifica las enzimas lipolíticas.

Tal como se utiliza en el presente documento, el "% de identidad o porcentaje de identidad" se refiere a la similitud de secuencias. El porcentaje de identidad puede determinarse utilizando técnicas estándar conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Smith and Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 [1981]; Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 [1970]; Pearson y Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 [1988]; programas informáticos tales como GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA del paquete informático Wisconsin Genetics Software Package (Genetics Computer Group, Madison, Wisconsin); y Devereux et al., Nucl. Acids Res. 12:387-395 [1984]). Un ejemplo de un algoritmo útil es PILEUP. PILEUP crea un alineamiento múltiple de secuencias a partir de un grupo de secuencias relacionadas utilizando alineamientos progresivos por pares. También puede trazar un árbol que muestre las relaciones de agrupamiento utilizadas para crear el alineamiento. PILEUP utiliza una simplificación del procedimiento de alineamiento progresivo de Feng y Doolittle (véase, Feng y Doolittle, J. Mol. Evol. 35:351-360 [1987]). El procedimiento es similar al descrito por Higgins y Sharp (véase, Higgins y Sharp, CABIOS 5:151-153 [1989]). Unos parámetros útiles de PILEUP incluyen un peso de hueco por defecto de 3,00, un peso de longitud de hueco por defecto de 0,10 y huecos terminales ponderados. Otro algoritmo útil es el algoritmo BLAST, descrito por Altschul et al., (véanse, Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 [1990]; y Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787 [1993]). El programa BLAST utiliza varios parámetros de búsqueda, la mayor parte de los cuales están configurados con los valores por defecto.

El algoritmo NCBI BLAST encuentra las secuencias más relevantes en términos de similitud biológica, pero no se recomienda para secuencias de consulta inferiores a 20 residuos (Altschul, SFi. et al (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402 y Schaffer, AA et al. (2001) Nucleic Acids Res. 29:2994-3005). Los ejemplos de parámetros BLAST por defecto para búsquedas de secuencia de ácidos nucleicos son:

Umbral de palabras vecinas:	11
Límite del valor E:	10
Matriz de puntuación:	NUC.3.1 (emparejamiento = 1, no emparejamiento = -3)
Apertura de hueco:	5
Extensión de hueco:	2
y los parámetros siguientes para búsquedas de secuencias de aminoácidos	
Tamaño de palabra:	3
Límite del valor E:	10
Matriz de puntuación:	BLOSUM62
Apertura de hueco:	11
Extensión de hueco:	1

- 5 Se determina un valor porcentual (%) de identidad de secuencia de aminoácidos mediante el número de residuos idénticos emparejados dividido por el número total de residuos de la secuencia "de referencia", incluido cualquier hueco creado por el programa para lograr un alineamiento óptimo/máximo. Si una secuencia es un 90% idéntica a la SEQ ID NO: A, la SEQ ID NO: A es la secuencia "de referencia". Los algoritmos BLAST se refieren a la secuencia de "referencia (*reference*)" como secuencia de "consulta (*query*)".
- 10 El algoritmo CLUSTAL W es otro ejemplo de un algoritmo de alineamiento de secuencias. Véase Thompson et al. (1994) Nucleic Acids Res. 22:4673-4680 Los parámetros por defecto para el algoritmo CLUSTAL W son:

Penalización por apertura de hueco:	10,0
Penalización por extensión de hueco:	0,05
Matriz de peso de proteínas:	Serie BLOSUM
Matriz de peso de ADN:	IUB
Retraso de secuencias divergentes %:	40
Distancia de separación de huecos:	8
Peso de transiciones de ADN:	0,50
Lista de residuos hidrófilos:	GPSNDQEKR
Uso de matriz negativa	Desconectado
Conmutación de penalizaciones específicas de residuos:	Conectada
Conmutación de penalizaciones hidrófilas:	Conectada
Conmutación de penalización por separación de hueco terminal	Desconectada.

- 15 En los algoritmos CLUSTAL se incluyen deleciones que tienen lugar en cualquier extremo. Por ejemplo, una variante con una deleción de cinco aminoácidos en cualquier extremo (o dentro del polipéptido) de un polipéptido de 500 aminoácidos presentaría un porcentaje de identidad de secuencia del 99% (495/500 residuos idénticos * 100) con respecto al polipéptido "de referencia". Dicha variante estaría abarcada por una variante que presenta "al menos el 99% de identidad de secuencia" con el polipéptido.

- 20 Puede decirse que un polipéptido de interés es "sustancialmente idéntico" a un polipéptido de referencia si el polipéptido de interés comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, al menos aproximadamente el 99% o al menos aproximadamente el 99,5% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos del polipéptido de referencia. El porcentaje de identidad entre dos de dichos polipéptidos puede determinarse manualmente mediante la inspección de las dos secuencias polipeptídicas alineadas de forma óptima o mediante el uso de programas informáticos o algoritmos (por ejemplo, BLAST, ALIGN, CLUSTAL) utilizando parámetros estándar. Una indicación de

que dos polipéptidos son sustancialmente idénticos es que el primer polipéptido reacciona inmunológicamente de forma cruzada con el segundo polipéptido. Normalmente, los polipéptidos que difieren en sustituciones aminoácidas conservadoras reaccionan inmunológicamente de forma cruzada. Por lo tanto, un polipéptido es sustancialmente idéntico a un segundo polipéptido, por ejemplo, cuando los dos péptidos difieren únicamente en una sustitución aminoácida conservadora o en una o más sustituciones aminoácidas conservadoras.

Se puede decir que un ácido nucleico de interés es "sustancialmente idéntico" a un ácido nucleico de referencia si el ácido nucleico de interés comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, al menos aproximadamente el 99% o al menos aproximadamente el 99,5% de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico de referencia. El porcentaje de identidad entre dos de dichos ácidos nucleicos puede determinarse manualmente mediante la inspección de las dos secuencias de ácidos nucleicos alineadas de forma óptima o mediante el uso de programas informáticos o algoritmos (por ejemplo, BLAST, ALIGN, CLUSTAL) utilizando parámetros estándar. Una indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas es que las dos moléculas de ácido nucleico se hibridan entre sí en condiciones rigurosas (por ejemplo, en un intervalo de rigurosidad de medio a alto).

Un ácido nucleico o polinucleótido está "aislado" cuando está parcialmente o completamente separado de otros componentes, incluidos, pero sin limitación, otras proteínas, ácidos nucleicos, células, etc. De forma similar, un polipéptido, proteína o péptido está "aislado" cuando está parcialmente o completamente separado de otros componentes, incluidos, pero sin limitación, otras proteínas, ácidos nucleicos, células, etc. Sobre una base molar, una especie aislada es más abundante que otras especies en una composición. Por ejemplo, una especie aislada puede comprender al menos aproximadamente el 50%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% o aproximadamente el 100% (sobre una base molar) de todas las especies macromoleculares presentes. Preferentemente, la especie de interés está purificada hasta una homogeneidad esencial (es decir, las especies contaminantes no pueden detectarse en la composición mediante procedimientos de detección convencionales). La pureza y la homogeneidad pueden determinarse utilizando un número de técnicas ampliamente conocidas en la técnica, tales como electroforesis en gel de agarosa o de poliácridamida de una muestra de proteína o ácido nucleico, seguida de visualización tras una tinción. Si se desea, puede utilizarse una técnica de alta resolución, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), o medios similares, para la purificación del material.

El término "purificado", cuando se aplica a ácidos nucleicos o polipéptidos, generalmente indica un ácido nucleico o polipéptido que está esencialmente desprovisto de otros componentes según se determina mediante técnicas analíticas ampliamente conocidas en la técnica (por ejemplo, un polipéptido o polinucleótido purificado forma una banda discreta en un gel electroforético, eluato cromatográfico y/o un medio sometido a centrifugación en gradiente de densidad). Por ejemplo, un ácido nucleico o polipéptido que da lugar esencialmente a una banda en un gel de electroforesis está "purificado". Un ácido nucleico o polipéptido purificado es al menos aproximadamente el 50% puro, normalmente al menos aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5%, aproximadamente el 99,6%, aproximadamente el 99,7%, aproximadamente el 99,8% o más puro (por ejemplo, porcentaje en peso sobre una base molar). De forma relacionada, la invención proporciona procedimientos de enriquecimiento de composiciones con respecto a una o más moléculas de la invención, tales como uno o más polipéptidos o polinucleótidos de la invención. Una composición se enriquece con respecto a una molécula cuando se produce un aumento sustancial en la concentración de la molécula después de aplicar una técnica de purificación o enriquecimiento. Un polipéptido o un polinucleótido sustancialmente puro de la invención (por ejemplo, una variante de enzima lipolítica sustancialmente pura o un polinucleótido sustancialmente puro que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención, respectivamente) comprenderán normalmente al menos aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5% o más en peso (sobre una base molar) de todas las especies macromoleculares en una composición particular.

La posición de un residuo de aminoácido en una secuencia de aminoácidos determinada se numera normalmente en el presente documento utilizando la numeración de la posición del residuo de aminoácido correspondiente de la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginosa* TLL mostrada en la SEQ ID NO: 1. La secuencia de aminoácidos de la lipasa de *T. lanuginosa* TLL de SEQ ID NO: 1 sirve, por lo tanto, como secuencia original de

referencia. Una secuencia de aminoácidos determinada, tal como una secuencia de aminoácidos de una variante de enzima lipolítica descrita en el presente documento, puede alinearse con la secuencia de TLL (SEQ ID NO: 1) mediante el uso de un algoritmo de alineamiento descrito en el presente documento, y un residuo de aminoácido de la secuencia de aminoácidos determinada que se alinea (preferentemente se alinea de forma óptima) con un residuo de aminoácido de la secuencia de TLL puede numerarse convenientemente con referencia al residuo de aminoácido correspondiente de la secuencia de lipasa TLL.

Enzimas lipolíticas de la invención

Tal como se utiliza en el presente documento, una enzima lipolítica incluye una enzima, un polipéptido o una proteína que muestra una capacidad de degradación de lípidos, tal como una capacidad de degradación de un triglicérido o un fosfolípido. La enzima lipolítica puede ser, por ejemplo, una lipasa, una fosfolipasa, una esterasa, una poliesterasa o una cutinasa. Las enzimas lipolíticas pueden ser enzimas lipolíticas que presentan un pliegue de / hidrolasa. Estas enzimas, normalmente, presentan una triada catalítica de residuos de serina, ácido aspártico e histidina. Las / hidrolasas incluyen lipasas y cutinasas. Las cutinasas muestran poca o ninguna activación interfacial, mientras que las lipasas suelen experimentar un cambio conformacional en presencia de una interfaz de lípido-agua (Longhi y Cambillau(1999) Biochimica et Biophysica Acta 1441:185-96). Un fragmento activo de una enzima lipolítica es una porción de una enzima lipolítica que conserva la capacidad de degradación de lípidos. Un fragmento activo conserva la triada catalítica. Tal como se utiliza en el presente documento, la actividad lipolítica puede determinarse según cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Gupta et al., Biotechnol. Appl. Biochem., 37:63-71, 2003; la patente de Estados Unidos N° 5.990.069; y la publicación de patente internacional N° WO 96/1 8729A1).

En algunas formas de realización, las enzimas lipolíticas de la presente invención son / hidrolasas. En algunas formas de realización, las enzimas lipolíticas de la presente invención son lipasas. En algunas formas de realización, las enzimas lipolíticas de la presente invención son cutinasas. En algunas formas de realización, las enzimas lipolíticas de la presente invención son poliesterasas.

Posiciones productivas de enzimas lipolíticas

La invención proporciona modificaciones, tal como una sustitución, en dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más posiciones de aminoácidos de una enzima lipolítica que puede ser útil en una composición detergente, en la que modificaciones favorables dan como resultado un índice de rendimiento (pl) mejorado de actividad lipolítica, tal como una hidrólisis mejorada de ésteres de ácidos grasos o triglicéridos o, por ejemplo, butirato de *p*-nitrofenilo, caprilato de *p*-nitrofenilo o palmitato de *p*-nitrofenilo, una mayor relación de actividad específica pNPP/pNPB o pNPO/pNPB, una mayor relación de actividad específica pNPB/pNPP, una mayor termoestabilidad, una mayor estabilidad en detergente, una mayor estabilidad en LAS, una mayor adherencia a tejidos, una menor adherencia a tejidos o un mayor rendimiento de limpieza, en comparación con la enzima lipolítica original. Estas posiciones de aminoácidos pueden considerarse posiciones útiles para modificaciones combinatorias de una enzima lipolítica original.

Las posiciones de aminoácidos de la enzima lipolítica que se consideren posiciones útiles pueden presentar diferentes modificaciones adecuadas para su uso en una composición detergente. Las modificaciones pueden incluir una inserción, una delección o una sustitución en una posición particular. En un forma de realización, una modificación es una sustitución.

En algunas formas de realización, la invención es una variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma que comprende al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más modificaciones aminoacídicas con respecto a una enzima lipolítica original, en la que una primera modificación aminoacídica se encuentra en una posición de la variante de enzima lipolítica seleccionada del grupo que consiste en las posiciones 4, 11, 18, 23, 24, 27, 29, 33, 45, 48, 49, 51, 56, 58, 73, 75, 77, 90, 91, 94, 111, 130, 137, 154, 156, 163, 187, 189, 227, 233, 252, 256 y 264, estando las posiciones de aminoácidos de la variante numeradas de forma correspondiente con la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginosa* expuesta en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la invención es una variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma en la que al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más modificaciones aminoacídicas con respecto a una enzima lipolítica original se encuentran en una posición de la variante de enzima lipolítica seleccionada del grupo que consiste en las posiciones 4, 11, 18, 23, 24, 27, 29, 33, 45, 48, 49, 51, 56, 58, 73, 75, 77, 90, 91, 94, 111, 130, 137, 154, 156, 163, 187, 189, 227, 233, 252, 256 y 264, estando las posiciones de aminoácidos de la variante numeradas de forma correspondiente con la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginosa* expuesta en la SEQ ID NO: 1.

En algunas formas de realización, una variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma de la invención puede presentar dos o más modificaciones, siendo las modificaciones A018K/D027S, A018K/E045F, A018K/L075D, A018K/L075Q, A018K/T189D, D027E/G163P, D027N/E056K, D027N/N233Q, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/T189Q, D130A/V187T, E045F/N073R, E045F/T189D, F051T/L075R, G023K/D130A, G023K/L264R, G023Q/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, L075R/L264R, L227M/L264R, N011K/D027S, N033D/E045F, N073R/L075D, N094R/G156W,

ES 2 956 266 T3

	P029E/N033D, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/A049V/V187T, A018K/D027S/E045F,	
	A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/T189D, A018K/E045F/V187T,	
	A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D,	
5	A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N033D/T189D, A018K/N073R/L075D,	
	A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P,	
	D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q,	
	D027S/N033D/T189D, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R,	
	D130A/T189Q/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D,	
10	E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/L264R, E056K/D130A/T189Q, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R,	
	G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R,	
	G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/D130A/G156W, G023Q/E045F/V077I, G023Q/E056K/L075R,	
	G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V077I, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, I090F/N233Q/P256T,	
	K024A/D130A/V154I, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A,	
15	L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/N094R/V154I,	
	L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075Q/V187T/T189D,	
	L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/D027S/S058M,	
	N011K/N233Q/P256T, N033D/E045F/L075D, N033D/E045F/N073R, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D,	
	N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D,	
	P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, Q004D/N233Q/P256T, Q004D/S058M/N233Q, S058M/L227M/L264R,	
20	V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/T189D,	
	A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/D027S/E045F/T189D,	
	A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D,	
	A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/G156W,	
	A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D,	
25	A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023K/D 111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/T189D,	
	A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/T 189D, A018K/G023Q/E045F/V187T,	
	A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I,	
	A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/G156W,	
	A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/K024A/D130A/G156W,	
30	A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A,	
	A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V077I/N094R,	
	A018K/L075Q/V187T/T189D, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/N073R/L075D/T189D,	
	A018K/P029E/N033D/L075D, A018K/P029E/N033D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D,	
	A018K/V154I/G156W/V187T, A049V/L075Q/V077I/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D,	
35	D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M,	
	D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R,	
	D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027N/E056K/S058M/P256T,	
	D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027Q/S058M/I090F/P256T,	
	D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/E045F/L07 5D/T 189D, D027S/E045F/N073R/L075D,	
40	D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/E056K/I090F/P256T,	
	D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D,	
	D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D,	
	D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D,	
	D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R,	
45	D027S/P029E/N033D/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M,	
	D048Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W, D111A/D130A/V154I/L264R,	
	D111A/D130A/V187T/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, D130A/G163P/N233Q/L264R,	
	E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/D130A/V187N/L264R,	
	E056	

ES 2 956 266 T3

	L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D111A/V154I/G156W, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/E056K/P256T, NO 11 K/D027S/N233Q/P256T, NO 11 K/E056K/N233Q/P256T, N011K/E056K/S058M/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, N011K/S058M/N233Q/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/E045F/N073R/T189D, P029E/N033D/L075D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, AO 18K/K024A/L07 5Q/D 130A/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, AO 18K/K024A/L07 5R/N094 RID 130A, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023 C/L075 C/V077I1G 156W /V187N,	L075Q/V077I1G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027N/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, NO 11 K/D027S/N233Q/P256T, NO 11 K/E056K/N233Q/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, N011K/S058M/N233Q/P256T, N033D/E045F/N073R/T189D, P029E/E045F/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, AO 18K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/E045F/ A049V /L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/ A049V /L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I1D 130A/G 156W, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, AO 18K/K024A/L07 5R/N094 RID 130A, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D048Q/L227M/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D 130A/D 137Q/G 163P/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/E075 R/G156 W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023 C/L075 C/V077I1G 156W /V187N,	L075Q/V077I/N094R/G156W, L075Q/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/S058M/N233Q, NO 11 K/D027S/S058M/N233Q, NO 11 K/E056K/N233Q/P256T, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, Q004D/N011K/E056K/S058M, S058M/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, AO 18K/D027S/N033D/L07 5D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/E045F/A
--	--	---	---

	G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/V077I/N094R/V154I/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, NO 11 K/D027 C/S05 8M/I090F/P256T, NO 11 K/D027S/E056K/N233Q/P256T, NO11K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, Q004D/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T, Q004D/NO 11 K/D027N/S058M/N233Q, Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q, S058M/D 130A/G 163P/L227M/L264R, S058M/D 130A/G 163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G 156W, A018K/K024A/L075Q/V077J/D 130A/V 187N, 18K/K024A/V077I/N094R/D 130A/G 156W, A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, 137Q/G 163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, 156W /V187N/T189Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, NO 11 K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, NO 11 K/D027S/I090F/N233Q/P256T, NO11K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T, Q004D/D027S/E056K/S058M/P256T, K/D027N/N233Q/P256T, Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/L264R, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, AO A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D 130A/D D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/FO51T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D 111A/G D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
--	--	---

5	E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D, F051T/E056K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, 156W/V187T /L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023 K/E056K/L07 5R/D 130A/V 187T /L264 R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, 10 G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, 15 G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, 20 G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V1 87N/I252Q, G023Q/F051 T/L075Q/D 130A/V 187H/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154J/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, 25 G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, 30 K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, 35 L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, NO 11 K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, NO 11K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, NO 11 K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, 40 K/D027S/E056K/S058M/I090F/P256T, NO 11 K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187NAT189Q, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, 45 Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, 50 A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/E045F/L075Q/V077VG156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, 55 A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V 187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V 187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D 130A/G 156W, AO 18K/G023Q/L07 5RIV077I/N094R/G 156W IV 187N, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, 60 A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, AO 18K/K024A/N094R/D 130A/G 156WIV187T /L264R, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, 65 D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R
---	---

5	D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
10	D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/V187H/I252Q,	G023K/D027Q/F051T/L075G/D 130A/V 187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T7/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154FG156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077J/D130A/G156W/V187N,
15	G023K/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,	G023Q/L075G/G091Q/D 130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V1 87H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
20	G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077J/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D 130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
25	G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V1 87H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	N01 1 K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156WIV187Q, 154I/G156W,
30	G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,	A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D 130A/V A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077VD130A/V154VG156W/V187N, A018K/G023K/L075RN077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, AO 18K/G023Q/K024A/L07 5R/V077I/N094R/D 130A/G A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V 187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
35	K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154J/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,	Q004D/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156WIV187Q, 154I/G156W,
40	Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156WIV187Q, 154I/G156W,	A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D 130A/V A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077VD130A/V154VG156W/V187N, A018K/G023K/L075RN077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, AO 18K/G023Q/K024A/L07 5R/V077I/N094R/D 130A/G A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075R/D 130A/V 154I/G156W/V 187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
45	A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077VD130A/V154VG156W/V187N, A018K/G023K/L075RN077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,	A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D 130A/V A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077VD130A/V154VG156W/V187N, A018K/G023K/L075RN077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, AO 18K/G023Q/K024A/L07 5R/V077I/N094R/D 130A/G A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075R/D 130A/V 154I/G156W/V 187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
50	A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, AO 18K/G023Q/K024A/L07 5R/V077I/N094R/D 130A/G A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075R/D 130A/V 154I/G156W/V 187T/L264R,	A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D 130A/V A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077VD130A/V154VG156W/V187N, A018K/G023K/L075RN077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, AO 18K/G023Q/K024A/L07 5R/V077I/N094R/D 130A/G A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075R/D 130A/V 154I/G156W/V 187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
55	D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, 87H/I252Q/L264R,	F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V1 G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154J/V187N/T189Q/L264R, 87T/L264R,
60	G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154J/V187N/T189Q/L264R, 87T/L264R,	G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D 130A/V1 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/L075Q/N094R/D 130A/V 154I/G156W/V
65	G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,	

ES 2 956 266 T3

187N/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/I252Q/L264R,
G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
5 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
10 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154J/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/V1
87H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/V1 87T/I252Q/L264R, G023Q/F051 T/L075R/G091 C/D
130A/V1 87T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D 130A/V 154I/G156W/V 187N,
G023Q/K024A/L075Q/V077J/N094R/D130A/V154J/V187N,
15 G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154J/G156W/V187N/L264R,
G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L07 5QIV077I/N094R/D 130AIV154I/G 156W IV
187Q, G023Q/S058M/L075R/G091 C/D 130A/V1 87H/I252Q/L264R,
K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
20 N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154J/T189Q,
N011K/G023K/D027S/L075R/V154J/G156W/V187N/T189Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T1
89Q/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154J/G156W/T189Q,
N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
25 N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R,
N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V187T/T189Q/L264K,
30 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154J/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187TG189Q,
A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075QIV077I/H135F/G156WIV187T,
35 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018 K/G023 C/D027 S/P029E/L075 C/V 077I/R
108 K/H 135 F/V 187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018 K/G023 C/E045
F/A049 V /N073 S/L075 C/R 108 K/V 187T/T 189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V
187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
40 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154J/G156W/L264R,
D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
45 G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187TAT189Q/L264R,
G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
50 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D 130A/V
154I/G156W/V 187N/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D 130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D
130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V 187N/L264R,
N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
55 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
60 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D 130A/V 154I/G156W/V 187Q,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
65 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D 130A/V187H/I252Q,

G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V0771/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 5 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V0771/R108K/H135F/G156W/V187T,
 10 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D o
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V0771/N101D/R10
 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D, estando las posiciones de aminoácidos de la variante numeradas de forma
 15 correspondiente con la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginosa* expuesta en la SEQ ID
 NO: 1. En algunas formas de realización, la variante o el fragmento activo presenta actividad lipolítica, por ejemplo, un
 índice de rendimiento (pl) con respecto a la enzima lipolítica original para la hidrólisis de butirato *p*-nitrofenilo, caprilato
 de *p*-nitrofenilo o palmitato de *p*-nitrofenilo superior a 1,0 a un pH de 6 u 8.

20 En cualquiera de las formas de realización anteriores, la invención proporciona variantes de enzimas lipolíticas de la
 invención que muestran una o más de las siguientes propiedades: actividad lipolítica mejorada, tal como una hidrólisis
 mejorada de butirato de *p*-nitrofenilo, caprilato de *p*-nitrofenilo o palmitato de *p*-nitrofenilo, mayor relación de actividad
 específica pNPP/pNPB o pNPO/pNPB, mayor relación de actividad específica pNPB/pNPP, mayor termoestabilidad,
 mayor estabilidad en detergente, mayor estabilidad en LAS, mayor adherencia a tejidos, menor adherencia a tejidos,
 25 mayor rendimiento de limpieza, mayor rendimiento de lavado a mano, mayor rendimiento de lavado a mano o manual
 de vajilla, mayor rendimiento de lavado automático de vajilla, mayor rendimiento de lavado de ropa y/o mayor
 estabilidad con respecto a una enzima lipolítica original (por ejemplo, una enzima lipolítica de tipo silvestre, tal como
 una lipasa de tipo silvestre) o una enzima de referencia (tal como SEQ ID NO: 2).

30 Estas posiciones aminoacídicas pueden considerarse posiciones útiles para modificaciones combinatorias de una
 enzima lipolítica original. Por lo tanto, la invención incluye enzimas lipolíticas que presentan una o más modificaciones
 en cualquiera de las posiciones anteriores.

Polipéptidos de la invención

35 La presente invención proporciona polipéptidos novedosos, que pueden denominarse colectivamente "polipéptidos de
 la invención". Los polipéptidos de la invención incluyen polipéptidos de variante de enzima lipolítica aislados,
 recombinantes, sustancialmente puros o de origen no natural, que incluyen, por ejemplo, polipéptidos de variante de
 enzima lipolítica que presentan actividad enzimática (por ejemplo, actividad lipolítica). En algunas formas de
 40 realización, los polipéptidos de la invención son útiles en aplicaciones de limpieza y pueden incorporarse en
 composiciones de limpieza que son útiles en procedimientos de limpieza de un artículo o una superficie (por ejemplo,
 la superficie de un artículo) que necesite limpiarse.

45 En algunas formas de realización, la variante de enzima lipolítica puede ser una variante de una enzima lipolítica
 original del género *Thermomyces*. Se han descubierto diversas enzimas lipolíticas del género *Thermomyces* que
 presentan una elevada identidad entre sí y con respecto a la enzima lipolítica de *Thermomyces lanuginosa* (TLL) tal
 como se muestra en la SEQ ID NO: 1. En otras formas de realización, la variante de enzima lipolítica puede ser una
 variante de una enzima lipolítica original tal como *Verrucosipora*, *Saccharomonospora*, *Streptomyces*,
 50 *Micromonospora*, *Streptosporangium*, *Amycolatopsis*, *Cellulomonas*, *Actinosynnema*, *Kribbella*, *Thermomonospora*,
Deinococcus, *Kineococcus*, *Nocardiopsis*, *Frankia*, *Jonesia*, *Pseudomonas*, *Acidovorax* o *Nocardioideaceae*.

La secuencia de la enzima lipolítica de *Thermomyces lanuginosa* (TLL) se muestra a continuación:

EVSQDLFNQFNLFQAQYSAAAYCGKNNAPAGTNITCTGNACPEVEKADATFLYSFEDSGVGDV
 TGFLALDNTNKLIVLSFRGSRSIENWIGNLNFDLKEINDICSGCRGHDGFTSSWRSVADTLRQKV
 EDAVREHPDYRVVFTGHSLGGALATVAGADLRGNGYDIDVFSYGAPRVGNRAFAEFLTVQTGG
 TLYRITHNTDIVPRLPPREFGYSHSSPEYWIKSGTLVPVTRNDIVKIEGIDATGGNNQPNIPDIPAH
 LWYFGLIGTCL (SEQ ID NO:1).

55 En algunas formas de realización, la variante de enzima lipolítica puede ser una variante que tiene una identidad del
 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% con una enzima lipolítica del género *Thermomyces*. En algunas
 formas de realización, la variante de enzima lipolítica puede ser una variante que tiene el 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90,

95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad con una enzima lipolítica de la especie *Thermomyces lanuginosa*, presentando la enzima lipolítica la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 1.

En una forma de realización particular, la invención es una enzima derivada del género *Thermomyces*. En una forma de realización particular, la invención es una enzima derivada de una enzima lipolítica de la especie *Thermomyces lanuginosa*, presentando la enzima lipolítica la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 1.

Se describen composiciones y procedimientos relacionados con una lipasa clonada a partir de *Thermomyces lanuginosa* (TLL). Las composiciones y los procedimientos se basan, en parte, en la observación de que la TLL clonada y expresada presenta actividad de hidrolasa de éster carboxílico (actúa en ésteres de ácido carboxílico) en presencia de una composición detergente. La TLL también muestra una excelente estabilidad en composiciones detergentes, incluso en presencia de enzima proteasa. Estas características de la TLL la hacen adecuada para su uso en una diversidad de aplicaciones de limpieza, en las que la enzima puede hidrolizar lípidos en presencia de tensioactivos y otros compuestos que se encuentran en composiciones detergentes.

Si bien la TLL muestra actividad contra una diversidad de sustratos naturales y sintéticos, la enzima ha mostrado preferencia por los sustratos C4-C16. Esta especificidad hace que la TLL sea adecuada para la hidrólisis de triglicéridos de cadena corta y para llevar a cabo reacciones de transesterificación que involucran ácidos grasos de cadena corta.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar una actividad lipolítica mejorada en sustratos C4-C16 con respecto a la enzima lipolítica original. En algunas formas de realización, las variantes de la invención presentan una mayor relación de actividad específica pNPP/pNPB o pNPO/pNPB. En algunas formas de realización, las variantes de la invención presentan una mayor relación de actividad específica pNPB/pNPP. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica original (por ejemplo, SEQ ID NO: 1) para la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo, caprilato *p*-nitrofenilo o palmitato de *p*-nitrofenilo superior a 1,0. Este puede medirse a un pH de 6 u 8. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica original (por ejemplo, SEQ ID NO:1) para la estabilidad en detergente superior a 1,0. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica original (por ejemplo, SEQ ID NO:1) para la estabilidad en LAS superior a 1,0. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica original (por ejemplo, SEQ ID NO:1) para la adherencia a tejidos superior a 1,0. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica original (por ejemplo, SEQ ID NO: 1) para la adherencia a tejidos inferior a 1,0. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica original (por ejemplo, SEQ ID NO:1) para el rendimiento de limpieza superior a 1,0. Este puede medirse mediante el uso de un ensayo de micromuestras CS-61 utilizando media dosis de Tide® + adyuvante o una dosis completa de Tide®. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica de referencia (por ejemplo, SEQ ID NO: 2) superior a 1,0 para la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo, caprilato *p*-nitrofenilo o palmitato de *p*-nitrofenilo, estabilidad en detergente, estabilidad en LAS, adherencia a tejidos o rendimiento de limpieza. En cualquiera de las formas de realización anteriores, la variante de enzima lipolítica de la invención puede presentar un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica de referencia (por ejemplo, SEQ ID NO: 2) inferior a 1,0 para la adherencia a tejidos.

La secuencia de la enzima lipolítica de referencia, que es una variante de *Thermomyces lanuginosa* (TLL), se muestra a continuación:

```
EVSQDLFNQFNLEAQYSAAYCGKNNDAPAGTNITCTGNACPEVEKADATFLYSFEDSGVGDV
TGFLALDNTNKLIVLSFRGSRSIENWIGNLNFIDLKEINDICSGCRGHDGFTSSWRSVADTLRQKV
EDAVREHPDYRVVFTGHSLGGALATVAGADLRGNGYDIDVFSYGAPRVGNRAFAEFLTVQTGG
TLYRITHNTDIVPRLPPREFGYSHSSPEYWIKSGTLVPVRRRDIVKIEGIDATGGNNQPNIPDIPAH
LWYFGLIGTCL(SEQ ID NO: 2).
```

En varias de las formas de realización anteriores, las presentes composiciones y procedimientos proporcionan una variante de polipéptido de TLL. El polipéptido original de TLL (lipasa de *Thermomyces lanuginosa*) se ha descrito en el documento WO1994025577. El polipéptido de TLL maduro presenta la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En la naturaleza, por ejemplo en otras cepas o aislados de *T. lanuginosa*, pueden producirse polipéptidos de TLL similares o sustancialmente idénticos. Estos y otros polipéptidos recombinantes de TLL están abarcados por las presentes composiciones y procedimientos.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, la invención incluye una variante de enzima lipolítica aislada, recombinante, sustancialmente pura o de origen no natural que presenta actividad lipolítica, comprendiendo dicho polipéptido una secuencia polipeptídica que tiene al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 86%, al menos aproximadamente el 87%, al menos aproximadamente el 88%, al menos aproximadamente el 89%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, al menos aproximadamente el 99%, al menos aproximadamente el 99,5% o un 100% de identidad de secuencia con una enzima lipolítica original tal como se proporciona en el presente documento.

En algunas formas de realización, la variante de polipéptido es una variante que presenta un grado específico de homología de secuencia de aminoácidos con el polipéptido de TLL ejemplificado; por ejemplo, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o incluso al menos el 99% de homología de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. La homología se puede determinar mediante el alineamiento de secuencias de aminoácidos, por ejemplo utilizando un programa tal como BLAST, ALIGN o CLUSTAL, tal como se ha descrito en el presente documento.

También se proporciona una secuencia aislada, recombinante, sustancialmente pura o de origen no natural que codifica una variante de enzima lipolítica que presenta actividad lipolítica, comprendiendo dicha variante de enzima lipolítica (por ejemplo, variante de lipasa) una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en no más de 50, no más de 40, no más de 30, no más de 35, no más de 25, no más de 20, no más de 19, no más de 18, no más de 17, no más de 16, no más de 15, no más de 14, no más de 13, no más de 12, no más de 11, no más de 10, no más de 9, no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3 o no más de 2 residuos de aminoácido, estando las posiciones de aminoácidos de la variante de lipasa numeradas de acuerdo con la numeración de posiciones de aminoácidos correspondientes en la secuencia de aminoácidos de lipasa de *Thermomyces lanuginosa* TLL, que se muestra en la SEQ ID NO: 1, determinada mediante el alineamiento de la secuencia de aminoácidos de la variante de enzima lipolítica con la secuencia de aminoácidos de lipasa de *Thermomyces lanuginosa* TLL.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a polipéptidos aislados que presentan actividad de lipasa que están codificados por polinucleótidos que se hibridan preferentemente en condiciones de muy baja rigurosidad, de forma más preferida en condiciones de baja rigurosidad, de forma más preferida en condiciones de rigurosidad media, de forma más preferida en condiciones de rigurosidad media-alta, de forma incluso más preferida en condiciones de alta rigurosidad y de la forma más preferida en condiciones de muy alta rigurosidad con la secuencia codificante del polipéptido maduro de SEQ ID NO: 1, o una cadena complementaria de longitud completa de la misma (J. Sambrook, E. F. Fritsch, y T. Maniatis, 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor, Nueva York).

Tal como se ha indicado anteriormente, los polipéptidos de la variante de enzima lipolítica de la invención presentan actividades enzimáticas (por ejemplo, actividades lipolíticas) y, por lo tanto, resultan útiles en aplicaciones de limpieza, incluidas, pero sin limitación, procedimientos para limpiar artículos de vajilla, artículos de mesa, tejidos y artículos que posean superficies duras (por ejemplo, la superficie dura de una mesa, un tablero, una pared, un mueble, un suelo, un techo, etc.). A continuación se describen composiciones de limpieza de ejemplo que comprenden uno o más polipéptidos de una variante de enzima lipolítica de la invención. La actividad enzimática (por ejemplo, actividad de enzima lipolítica) de un polipéptido de una variante de enzima lipolítica de la invención se puede determinar fácilmente utilizando procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. El rendimiento de las variantes de enzimas lipolíticas de la invención en la eliminación de manchas (por ejemplo, una mancha lipídica), la limpieza de superficies duras o el lavado de ropa, de vajilla o de artículos de mesa puede determinarse fácilmente utilizando procedimientos ampliamente conocidos en la técnica.

Un polipéptido de la invención puede someterse a diversos cambios, tales como una o más inserciones, deleciones y/o sustituciones aminoacídicas, ya sean conservadoras o no conservadoras, incluso cuando dichos cambios no alteren sustancialmente la actividad enzimática del polipéptido. De forma similar, un ácido nucleico de la invención también puede someterse a diversos cambios, tales como una o más sustituciones de uno o más ácidos nucleicos en uno o más codones, de tal forma que un codón en particular codifique el mismo aminoácido o uno diferente, lo que da como resultado o bien una variación silenciosa (por ejemplo, una mutación en una secuencia nucleotídica da como resultado una mutación silenciosa en la secuencia de aminoácidos, por ejemplo, cuando el aminoácido codificado no se ve alterado por la mutación del ácido nucleico) o bien una variación no silenciosa, una o más deleciones de uno o más ácidos nucleicos (o codones) en la secuencia, una o más adiciones o inserciones de uno o más ácidos nucleicos (o codones) en la secuencia, y/o la escisión de o uno o más truncamientos de uno o más ácidos nucleicos (o codones) en la secuencia. Muchos de estos cambios en la secuencia de ácido nucleico pueden no alterar de forma sustancial la actividad enzimática de la variante de enzima lipolítica codificada resultante en comparación con la variante de enzima lipolítica codificada por la secuencia de ácido nucleico original. Un ácido nucleico de la invención también se puede modificar de forma que incluya uno o más codones que proporcionen una expresión óptima en un sistema de

expresión (por ejemplo, un sistema de expresión bacteriano), mientras que, si se desea, dichos uno o más codones aún codifican el o los mismos aminoácidos.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un género de polipéptidos que comprende polipéptidos de variante de enzima lipolítica que presentan la actividad enzimática deseada (por ejemplo, actividad de enzima lipolítica o actividad de rendimiento de limpieza) que comprenden secuencias que presentan las sustituciones aminoacídicas descritas en el presente documento y que también comprenden una o más sustituciones aminoacídicas adicionales, tales como sustituciones conservadoras o no conservadoras, en las que el polipéptido muestra, conserva o conserva aproximadamente la actividad enzimática deseada (por ejemplo, actividad de enzima lipolítica o actividad de lipasa, que se refleja en la actividad o el rendimiento de limpieza de la variante de enzima lipolítica). Las sustituciones aminoacídicas según la invención pueden incluir, pero sin limitación, una o más sustituciones aminoacídicas no conservadoras y/o una o más sustituciones aminoacídicas conservadoras. Una sustitución conservadora de un residuo de aminoácido implica normalmente el intercambio de un elemento dentro de una clase funcional de residuos de aminoácidos por un residuo que pertenece a la misma clase funcional (los residuos de aminoácidos idénticos se consideran funcionalmente homólogos o conservados al calcular el porcentaje de homología funcional). Una sustitución aminoacídica conservadora implica normalmente la sustitución de un aminoácido en una secuencia de aminoácidos por un aminoácido funcionalmente similar. Por ejemplo, la alanina, la glicina, la serina y la treonina son funcionalmente similares y, en consecuencia, pueden servir como sustituciones aminoacídicas conservadoras entre sí. El ácido aspártico y el ácido glutámico pueden servir como sustituciones aminoacídicas conservadoras entre sí. La asparagina y la glutamina pueden servir como sustituciones conservadoras entre sí. La arginina, la lisina y la histidina pueden servir como sustituciones conservadoras entre sí. La isoleucina, la leucina, la metionina y la valina pueden servir como sustituciones conservadoras entre sí. La fenilalanina, la tirosina y el triptófano pueden servir como sustituciones conservadoras entre sí.

Pueden contemplarse otros grupos de sustituciones aminoacídicas conservadoras. Por ejemplo, los aminoácidos se pueden agrupar por función o estructura química o composición similar (por ejemplo, ácido, básico, alifático, aromático, que contiene azufre). Por ejemplo, un grupo alifático puede comprender: glicina (G), alanina (A), valina (V), leucina (L), isoleucina (I). Otros grupos que contienen aminoácidos que se consideran sustituciones conservadoras entre sí incluyen: aromáticos: fenilalanina (F), tirosina (Y), triptófano (W); que contienen azufre: metionina (M), cisteína (C); básicos: arginina (R), lisina (K), histidina (H); ácidos: ácido aspártico (D), ácido glutámico (E); residuos no polares sin carga, cisteína (C), metionina (M) y prolina (P); residuos hidrófilos sin carga: serina (S), treonina (T), asparagina (N) y glutamina (Q). Los expertos en la técnica conocen bien agrupaciones adicionales de aminoácidos, y estas se describen en diversos libros de texto estándar. El listado de una secuencia polipeptídica en el presente documento, junto con los grupos de sustitución anteriores, proporciona un listado expreso de todas las secuencias polipeptídicas sustituidas de forma conservadora.

Existen más sustituciones conservadoras dentro de las clases de residuos de aminoácidos descritas anteriormente, que pueden ser adecuadas de forma alternativa o adicional. Los grupos de conservación para sustituciones más conservadoras incluyen: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina y asparagina-glutamina. Así, por ejemplo, en algunas formas de realización, la invención proporciona un polipéptido de variante de enzima lipolítica aislado o recombinante (por ejemplo, una variante de lipasa) que presenta actividad lipolítica, comprendiendo dicho polipéptido de variante de enzima lipolítica una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. No se espera que una sustitución conservadora de un aminoácido por otro en una variante de enzima lipolítica de la invención altere de forma significativa la actividad enzimática o la actividad de rendimiento de limpieza de la variante de enzima lipolítica. La actividad enzimática o la actividad de rendimiento de limpieza de la enzima lipolítica resultante puede determinarse fácilmente utilizando ensayos estándar y los ensayos descritos en el presente documento.

Las variaciones de una secuencia polipeptídica de la invención sustituidas de forma conservadora (por ejemplo, variantes de enzimas lipolíticas de la invención) incluyen sustituciones de un pequeño porcentaje, a veces inferior a aproximadamente el 25%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 7% o aproximadamente el 6% de los aminoácidos de la secuencia polipeptídica, o inferior a aproximadamente el 5%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 2% o aproximadamente el 1% de los aminoácidos de la secuencia polipeptídica, con un aminoácido seleccionado de forma conservadora del mismo grupo de sustitución conservadora.

Ácidos nucleicos de la invención

La invención proporciona ácidos nucleicos aislados, de origen no natural o recombinantes (también denominados en el presente documento "polinucleótidos"), que pueden denominarse colectivamente "ácidos nucleicos de la invención" o "polinucleótidos de la invención", que codifican polipéptidos de la invención. Los ácidos nucleicos de la invención, incluidos todos los que se describen a continuación, son útiles en la producción recombinante (por ejemplo, expresión) de polipéptidos de la invención, normalmente a través de la expresión de un vector de expresión plasmídico que

comprende una secuencia que codifica el polipéptido de interés o un fragmento del mismo. Tal como se ha explicado anteriormente, los polipéptidos incluyen polipéptidos de variante de enzima lipolítica, incluidos polipéptidos de variante de lipasa que presentan actividad enzimática (por ejemplo, actividad lipolítica) que son útiles en aplicaciones de limpieza y composiciones de limpieza para limpiar un artículo o una superficie (por ejemplo, la superficie de un artículo) que necesite limpiarse.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un ácido nucleico aislado, recombinante, sustancialmente puro o de origen no natural que comprende una secuencia nucleotídica que codifica cualquier polipéptido (incluida cualquier proteína de fusión, etc.) de la invención descrita anteriormente en la sección titulada "Polipéptidos de la invención" y en cualquier otra parte del presente documento. La invención también proporciona un ácido nucleico aislado, recombinante, sustancialmente puro o de origen no natural que comprende una secuencia nucleotídica que codifica una combinación de dos o más de cualesquiera polipéptidos de la invención descritos anteriormente y en cualquier otra parte del presente documento.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden generarse utilizando cualquier técnica adecuada de síntesis, manipulación y/o aislamiento, o combinaciones de las mismas. Por ejemplo, un polinucleótido de la invención puede producirse utilizando técnicas estándar de síntesis de ácidos nucleicos, tales como técnicas de síntesis en fase sólida que son ampliamente conocidas por los expertos en la técnica. La síntesis de los ácidos nucleicos de la invención también puede facilitarse (o, alternativamente, realizarse) mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluidos, pero sin limitación, síntesis química utilizando el procedimiento de fosforamidita clásico (véase, por ejemplo, Beaucage et al. *Tetrahedron Letters* 22:1859-69 (1981)) o el procedimiento descrito por Matthes et al. (véase, Matthes et al., *EMBO J.* 3:801-805 (1984), tal como se realiza en la práctica habitualmente en procedimientos de síntesis automatizados. Los ácidos nucleicos de la invención también pueden producirse utilizando un sintetizador de ADN automático. Pueden adquirirse ácidos nucleicos personalizados a partir de una diversidad de fuentes comerciales, (por ejemplo, The Midland Certified Reagent Company, the Great American Gene Company, Operon Technologies Inc. y DNA2.0). En la técnica se conocen otras técnicas para sintetizar ácidos nucleicos y principios relacionados (véase, por ejemplo, Itakura et al., *Ann. Rev. Biochem.* 53:323 (1984); e Itakura et al., *Science* 198:1056 (1984)).

Procedimientos para elaborar variantes de enzimas lipolíticas modificadas de la invención

Se conocen en la técnica una diversidad de procedimientos que son adecuados para generar polinucleótidos modificados de la invención que codifican variantes de enzimas lipolíticas de la invención, incluidos, pero sin limitación, mutagénesis de saturación de sitio, mutagénesis de barrido, mutagénesis insercional, mutagénesis de delección, mutagénesis aleatoria, mutagénesis dirigida al sitio y evolución dirigida, así como otros diversos enfoques recombinatorios. Los procedimientos para elaborar polinucleótidos y proteínas modificados (por ejemplo, variantes de enzimas lipolíticas) incluyen metodologías de barajado de ADN, procedimientos basados en la recombinación no homóloga de genes, tales como ITCHY (véase, Ostermeier et al., 7:2139-44 [1999]), SCRACHY (véase, Lutz et al. 98:11248-53 [2001]), SHIPREC (véase, Sieber et al., 19:456-60 [2001]), y NRR (véase, Bittker et al., 20:1024-9 [2001]); Bittker et al., 101:7011-6 [2004]), y procedimientos que se basan en el uso de oligonucleótidos para insertar mutaciones, delecciones y/o inserciones aleatorias y dirigidas (véanse, Ness et al., 20:1251-5 [2002]; Coco et al., 20:1246-50 [2002]; Zha et al., 4:34-9 [2003]; Glaser et al., 149:3903-13 [1992]).

Vectores, células y procedimientos para producir variantes de enzimas lipolíticas de la invención

La presente invención proporciona vectores aislados o recombinantes que comprenden al menos un polinucleótido de la invención descrito en el presente documento (por ejemplo, un polinucleótido que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención descrita en el presente documento), vectores de expresión o casetes de expresión aislados o recombinantes que comprenden al menos un ácido nucleico o polinucleótido de la invención, constructos de ADN aislados, sustancialmente puros o recombinantes que comprenden al menos un ácido nucleico o polinucleótido de la invención, células aisladas o recombinantes que comprenden al menos un polinucleótido de la invención, cultivos celulares que comprenden células que comprenden al menos un polinucleótido de la invención, cultivos celulares que comprenden al menos un ácido nucleico o polinucleótido de la invención, y composiciones que comprenden uno o más de dichos vectores, ácidos nucleicos, vectores de expresión, casetes de expresión, constructos de ADN, células, cultivos celulares o cualquier combinación o mezcla de los mismos.

En algunas formas de realización, la invención proporciona células recombinantes que comprenden al menos un vector (por ejemplo, un vector de expresión o constructo de ADN) de la invención que comprende al menos un ácido nucleico o polinucleótido de la invención. Algunas de dichas células recombinantes se transforman o se transfectan con dicho, al menos un, vector. Dichas células se denominan normalmente células huésped. Algunas de dichas células comprenden células bacterianas, incluidas, pero sin limitación, células de *Bacillus*, tales como células de *B. subtilis*. Algunas de dichas células comprenden células fúngicas, incluidas, pero sin limitación, células de *Trichoderma*, tales como células de *T. reesei*. La invención también proporciona células recombinantes (por ejemplo, células huésped recombinantes) que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la invención.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un vector que comprende un ácido nucleico o polinucleótido de la invención. En algunas formas de realización, el vector es un vector de expresión o un casete de expresión en el que una secuencia polinucleotídica de la invención que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención está unida operativamente a uno o varios segmentos de ácido nucleico adicionales que se requieren para una expresión

génica eficaz (por ejemplo, un promotor unido operativamente al polinucleótido de la invención que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención). Un vector puede incluir un terminador de la transcripción y/o un gen de selección, como un gen de resistencia a antibióticos que permite el mantenimiento continuo en el cultivo de células huésped infectadas con plásmidos mediante el cultivo en medios que contienen sustancias antimicrobianas.

Un vector de expresión puede derivarse de ADN plasmídico o vírico o, en formas de realización alternativas, contiene elementos de ambos. Los ejemplos de vectores incluyen, pero sin limitación, pXX, pC194, pJH101, pE194, pHP13 (véase, Harwood y Cutting [eds.], capítulo 3, "Molecular Biological Methods for Bacillus", John Wiley & Sons [1990]; los plásmidos de replicación adecuados para *B. subtilis* incluyen los enumerados en la página 92; véase también, Perego, "Integrational Vectors for Genetic Manipulations in Bacillus subtilis", en Sonenshein et al., [eds.] *Bacillus subtilis* and Other Gram-Positive Bacteria: Biochemistry, Physiology and Molecular Genetics, American Society for Microbiology, Washington, D.C. [1993], páginas 615-624).

Para la expresión y la producción de una proteína de interés (por ejemplo, una variante de enzima lipolítica) en una célula, al menos un vector de expresión que comprende al menos una copia de un polinucleótido que codifica la enzima lipolítica modificada y que, preferentemente, comprende múltiples copias, se transforma en la célula en condiciones adecuadas para la expresión de la enzima lipolítica. En algunas formas de realización de la presente invención, una secuencia polinucleotídica que codifica la variante de enzima lipolítica (así como otras secuencias incluidas en el vector) se integra en el genoma de la célula huésped, mientras que, en otras formas de realización, un vector plasmídico que comprende una secuencia polinucleotídica que codifica la variante de enzima lipolítica permanece como elemento extracromosómico autónomo en el interior de la célula. La invención proporciona tanto elementos de ácido nucleico extracromosómico como secuencias nucleotídicas entrantes que se integran en el genoma de la célula huésped. Los vectores descritos en el presente documento son útiles para la producción de las variantes de enzimas lipolíticas de la invención. En algunas formas de realización, un constructo polinucleotídico que codifica la variante de enzima lipolítica se encuentra presente en un vector de integración que permite la integración y, opcionalmente, la amplificación del polinucleótido que codifica la variante de enzima lipolítica en el cromosoma bacteriano. Los ejemplos de sitios de integración son ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. En algunas formas de realización, la transcripción de un polinucleótido que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención se efectúa por medio de un promotor, que es el promotor de tipo silvestre para la enzima lipolítica precursora seleccionada. En algunas otras formas de realización, el promotor es heterólogo a la enzima lipolítica precursora, pero funcional en la célula huésped. Específicamente, los ejemplos de promotores adecuados para su uso en células huésped bacterianas incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, los promotores amyE, amyQ, amyL, pstS, sacB, pSPAC, pAprE, pVeg, pHall, el promotor del gen de amilasa maltogénica de *B. stearothermophilus*, el gen de amilasa (BAN) de *T. lanuginosa*, el gen de enzima lipolítica alcalina de *B. subtilis*, el gen de enzima lipolítica alcalina de *B. clausii*, el gen de xilosidasa de *B. pumilis*, el cryIIIA de *B. thuringiensis* y el gen de alfa-amilasa de *B. licheniformis*. Los promotores adicionales incluyen, pero sin limitación, el promotor A4, así como los promotores P_R o P_L de fago lambda, y los promotores lac, trp o tac de *E. coli*.

Las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención se pueden producir en células huésped de cualquier microorganismo grampositivo adecuado, incluidos los hongos y las bacterias. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la variante de enzima lipolítica se produce en células huésped de origen fúngico y/o bacteriano. En algunas formas de realización, las células huésped son *Bacillus spp.*, *Streptomyces spp.*, *Escherichia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Trichoderma spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Saccharomyces spp.*, o *Pichia spp.* En algunas formas de realización, las variantes de enzimas lipolíticas se producen por células huésped de *Bacillus sp.* Los ejemplos de células huésped de *Bacillus sp.* que son útiles en la producción de variantes de enzimas lipolíticas de la invención incluyen, pero sin limitación, *B. licheniformis*, *B. lentus*, *B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. lentus*, *B. brevis*, *B. stearothermophilus*, *B. alkalophilus*, *B. coagulans*, *B. circulans*, *B. pumilis*, *B. thuringiensis*, *B. clausii* y *B. megaterium*, así como otros organismos del género *Bacillus*. En algunas formas de realización, se utilizan células huésped de *B. subtilis* para la producción de variantes de enzimas lipolíticas. Las patentes de Estados Unidos 5.264.366 y 4.760.025 (RE 34,606) describen varias cepas huésped de *Bacillus* que pueden utilizarse para producir variantes de enzimas lipolíticas de la invención, aunque pueden utilizarse otras cepas adecuadas.

Varias cepas bacterianas industriales que pueden utilizarse para producir variantes de enzimas lipolíticas de la invención incluyen cepas de *Bacillus sp.* no recombinantes (es decir, de tipo silvestre), así como variantes de cepas de origen natural y/o cepas recombinantes. En algunas formas de realización, la cepa huésped es una cepa recombinante, en la que se ha introducido en el huésped un polinucleótido que codifica un polipéptido de interés. En algunas formas de realización, la cepa huésped es una cepa huésped de *B. subtilis* y, en particular, una cepa huésped de *Bacillus subtilis* recombinante. Se conocen numerosas cepas de *B. subtilis*, incluidas, pero sin limitación, por ejemplo, las cepas 1A6 (ATCC 39085), 168 (1A01), SB19, W23, Ts85, B637, PB1753 a PB1758, PB3360, JH642, 1A243 (ATCC 39,087), ATCC 21332, ATCC 6051, M1113, DE100 (ATCC 39,094), GX4931, PBT 110 y PEP 211 (véase, por ejemplo, Hoch et al., *Genetics* 73:215-228 [1973]; véanse también, las patentes de Estados Unidos 4.450.235 y 4.302.544 y el documento EP 0134048). El uso de *B. subtilis* como células huésped de expresión es

ampliamente conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Palva et al., *Gene* 19:81-87 [1982]; Fahnestock y Fischer, *J. Bacteriol.*, 165:796-804 [1986]; y Wang et al., *Gene* 69:39-47 [1988]).

En algunas formas de realización, la célula huésped de *Bacillus* es un *Bacillus sp.* que incluye una mutación o delección en al menos uno de los siguientes genes: *degU*, *degS*, *degR* y *degQ*. Preferentemente, la mutación se produce en un gen *degU*, y más preferentemente, la mutación es *degU(Hy)32* (véase, por ejemplo, Msadek et al., *J. Bacteriol.* 172:824-834 [1990]; y Olmos et al., *Mol. Gen. Genet.* 253:562-567 [1997]). Una cepa huésped adecuada es una de *Bacillus subtilis* que porta una mutación *degU32(Hy)*. En algunas formas de realización, el huésped de *Bacillus* comprende una mutación o delección en *scoC4* (véase, por ejemplo, Caldwell et al., *J. Bacteriol.* 183:7329-7340 [2001]); *spolIE* (véase, por ejemplo, Arigoni et al., *Mol. Microbiol.* 31:1407-1415 [1999]); y/u *oppA* u otros genes del operón *opp* (véase, por ejemplo, Perego et al., *Mol. Microbiol.* 5:173-185 [1991]). De hecho, se contempla que cualquier mutación en el operón *opp* que cause el mismo fenotipo que una mutación en el gen *oppA* se utilizará en algunas formas de realización de la cepa de *Bacillus* alterada de la invención. En algunas formas de realización, estas mutaciones se producen de forma independiente, mientras que en otras formas de realización hay presencia de combinaciones de mutaciones. En algunas formas de realización, una cepa de células huésped de *Bacillus* alteradas que puede utilizarse para producir una variante de enzima lipolítica de la invención es una cepa huésped de *Bacillus* que ya incluye una mutación en uno o más de los genes mencionados anteriormente. Además, son útiles las células huésped de *Bacillus sp.* que comprenden mutaciones y/o delecciones de genes de enzima lipolítica endógenos. En algunas formas de realización, la célula huésped de *Bacillus* comprende una delección de los genes *aprE* y *nprE*. En otras formas de realización, la célula huésped de *Bacillus sp.* comprende una delección de 5 genes de enzima lipolítica, mientras que, en otras formas de realización, la célula huésped de *Bacillus sp.* comprende una delección de 9 genes de enzima lipolítica (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005/0202535).

Las células huésped se transforman con al menos un ácido nucleico que codifica al menos una variante de enzima lipolítica de la invención utilizando cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Tanto si el ácido nucleico se incorpora en un vector como si se utiliza sin la presencia de ADN plasmídico, se introduce normalmente en un microorganismo, en algunas formas de realización, preferentemente una célula de *E. coli* o una célula de *Bacillus* competente. Los procedimientos para introducir un ácido nucleico (por ejemplo, ADN) en células de *Bacillus* o células de *E. coli* utilizando vectores o constructos de ADN plasmídico y transformando dichos vectores o constructos de ADN plasmídico en dichas células son ampliamente conocidos. En algunas formas de realización, los plásmidos se aíslan posteriormente de células de *E. coli* y se transforman en células de *Bacillus*. No obstante, no es esencial utilizar microorganismos de intervención tales como *E. coli* y, en algunas formas de realización, un vector o constructo de ADN se introduce directamente en un huésped de *Bacillus*.

Los expertos en la técnica conocen bien los procedimientos adecuados para introducir secuencias de ácidos nucleicos o polinucleotídicas de la invención en células de *Bacillus* (véase, por ejemplo, Ferrari et al., *Genetics*, en Harwood et al. [eds.], *Bacillus*, Plenum Publishing Corp., [1989] páginas 57-72; Saunders et al., *J. Bacteriol.* 157:718-726 [1984]; Hoch et al., *J. Bacteriol.* 93:1925-1937 [1967]; Mann et al., *Current Microbiol.* 13:131-135 [1986]; Holubova, *Folia Microbiol.* 30:97 [1985]; Chang et al., *Mol. Gen. Genet.* 168:11-115 [1979]; Vorobjeva et al., *FEMS Microbiol. Lett.* 7:261-263 [1980]; Smith et al., *Appl. Env. Microbiol.* 51:634 [1986]; Fisher et al., *Arch. Microbiol.* 139:213-217 [1981]; y McDonald, *J. Gen. Microbiol.* 130:203 [1984]). De hecho, dichos procedimientos tales como la transformación, incluidas la transformación y la congregación de protoplastos, la transducción y la fusión de protoplastos, son ampliamente conocidos y adecuados para su uso en la presente invención. Los procedimientos de transformación se utilizan para introducir un vector o constructo de ADN que comprende un ácido nucleico que codifica una variante de enzima lipolítica de la presente invención en una célula huésped. Los procedimientos conocidos en la técnica para transformar células de *Bacillus* incluyen procedimientos tales como transformación de recuperación de marcador plasmídico, que implica la absorción de un plásmido donante por células competentes que portan un plásmido residente parcialmente homólogo (véase, Contente et al., *Plasmid* 2:555-571 [1979]; Haima et al., *Mol. Gen. Genet.* 223:185-191 [1990]; Weinrauch et al., *J. Bacteriol.* 154:1077-1087 [1983]; y Weinrauch et al., *J. Bacteriol.* 169:1205-1211 [1987]). En este procedimiento, el plásmido donante entrante se recombina con la región homóloga del plásmido "auxiliar" residente en un proceso que imita la transformación cromosómica.

Además de los procedimientos utilizados comúnmente, en algunas formas de realización las células huésped se transforman directamente con un vector o constructo de ADN que comprende un ácido nucleico que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención (es decir, no se utiliza una célula intermedia para amplificar o procesar de cualquier otra forma el vector o constructo de ADN antes de su introducción en la célula huésped). La introducción del vector o constructo de ADN de la invención en la célula huésped incluye los procedimientos físicos y químicos conocidos en la técnica para introducir una secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, secuencia de ADN) en una célula huésped sin la inserción en un plásmido o vector. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, precipitación con cloruro de calcio, electroporación, ADN desnudo, liposomas y similares. En formas de realización adicionales, el vector o los constructos de ADN se cotransforman con un plásmido sin insertarse en el plásmido. En otras formas de realización, se elimina un marcador selectivo de la cepa de *Bacillus* alterada utilizando procedimientos conocidos en la técnica (véase Stahl et al., *J. Bacteriol.* 158:411-418 [1984]; y Palmeros et al., *Gene* 247:255-264 [2000]).

En algunas formas de realización, las células transformadas de la presente invención se cultivan en medios nutritivos convencionales. Las condiciones de cultivo específicas adecuadas, tales como la temperatura, el pH y similares, son conocidas por los expertos en la técnica y se describen con detalle en la literatura científica. En algunas formas de realización, la invención proporciona un cultivo (por ejemplo, un cultivo celular) que comprende al menos una variante de enzima lipolítica o al menos un ácido nucleico de la invención. También se proporcionan composiciones que comprenden al menos un ácido nucleico, vector o constructo de ADN de la invención.

En algunas formas de realización, las células huésped transformadas con al menos una secuencia polinucleotídica que codifica al menos una variante de enzima lipolítica de la invención se cultivan en un medio nutritivo adecuado en condiciones que permiten la expresión de la enzima lipolítica presente, después de lo cual se recupera la enzima lipolítica resultante del cultivo. El medio utilizado para cultivar las células comprende cualquier medio convencional adecuado para el cultivo de las células huésped, tales como medios mínimos o complejos que contienen suplementos apropiados. Los medios adecuados pueden adquirirse de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con recetas publicadas (véanse, por ejemplo, los catálogos de la American Type Culture Collection). En algunas formas de realización, la enzima lipolítica producida por las células se recupera del medio de cultivo mediante procedimientos convencionales, incluidos, pero sin limitación, por ejemplo, separación de las células huésped del medio por centrifugación o filtración, precipitación de los componentes proteínicos del sobrenadante o del filtrado por medio de una sal (por ejemplo, sulfato de amonio), purificación cromatográfica (por ejemplo, intercambio iónico, filtración en gel, afinidad, etc.). Puede utilizarse cualquier procedimiento adecuado para recuperar o purificar una variante de enzima lipolítica en la presente invención.

En algunas formas de realización, una variante de enzima lipolítica producida por una célula huésped recombinante se segrega en el medio de cultivo. Puede utilizarse una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio que facilita la purificación para facilitar la purificación de proteínas solubles. Un vector o constructo de ADN que comprende una secuencia polinucleotídica que codifica una variante de enzima lipolítica puede comprender también una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un dominio que facilita la purificación para facilitar la purificación de la variante de enzima lipolítica (véase, Kroll et al., DNA Cell Biol. 12:441-53 [1993]). Dichos dominios que facilitan la purificación incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, péptidos quelantes de metales tales como módulos de histidina-triptófano que permiten la purificación en metales inmovilizados (véase, Porath, Protein Expr. Purif. 3:263-281 [1992]), dominios de proteína A que permiten la purificación en inmunoglobulina inmovilizada, y el dominio utilizado en el sistema de purificación por extensión/afinidad FLAGS (por ejemplo, dominios de proteína A disponibles de Immunex Corp., Seattle, Washington). La inclusión de una secuencia enlazadora escindible tal como un Factor XA o enteroquinasa (por ejemplo, secuencias disponibles de Invitrogen, San Diego, California) entre el dominio de purificación y la proteína heteróloga también se puede utilizar para facilitar la purificación.

Son ampliamente conocidos los ensayos para detectar y medir la actividad enzimática de una enzima, tal como una variante de enzima lipolítica de la invención. También se conocen por los expertos en la técnica varios ensayos para detectar y medir la actividad de las enzimas lipolíticas (por ejemplo, las variantes de enzimas lipolíticas de la invención). Tal como se utiliza en el presente documento, la actividad lipolítica puede determinarse según cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse ensayos tales como ensayos de difusión en gel de lipólisis de triacilglicerol, titrimetría utilizando un procedimiento de pH-stat para medir la liberación de ácidos grasos, liberación de p-nitrofenol de ésteres de p-nitrofenilo utilizando ensayos ELISA y espectrofotometría para determinar la actividad y/o especificidad de lipasa (véase, por ejemplo, Gupta et al., Biotechnol. Appl. Biochem, 37: 63-71, 2003). Otros ensayos pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Nº 5.990.069; y en la publicación internacional Nº WO96/1 8729A1.

Puede utilizarse una diversidad de procedimientos para determinar el nivel de producción de una enzima lipolítica madura (por ejemplo, variantes de enzimas lipolíticas maduras de la presente invención) en una célula huésped. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, procedimientos que utilizan anticuerpos policlonales o monoclonales específicos para la enzima lipolítica. Los ejemplos de procedimientos incluyen, pero sin limitación, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIA), inmunoensayos fluorescentes (FIA) y clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Estos y otros ensayos son ampliamente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Maddox et al., J. Exp. Med. 158:1211 [1983]).

En algunas otras formas de realización, la invención proporciona procedimientos para elaborar o producir una variante de enzima lipolítica madura de la invención. Una variante de enzima lipolítica madura no incluye un péptido señal o una secuencia propeptídica. Algunos procedimientos comprenden la elaboración o la producción de una variante de enzima lipolítica de la invención en una célula huésped bacteriana recombinante, tal como, por ejemplo, una célula de *Bacillus sp.* (por ejemplo, una célula de *B. subtilis*). En algunas formas de realización, la invención proporciona un procedimiento para producir una variante de enzima lipolítica de la invención, comprendiendo el procedimiento el cultivo de una célula huésped recombinante que comprende un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención en condiciones propicias para la producción de la variante de enzima lipolítica. Algunos de dichos procedimientos comprenden además la recuperación de la variante de enzima lipolítica del cultivo.

En algunas formas de realización, la invención proporciona procedimientos para producir una variante de enzima lipolítica de la invención, comprendiendo los procedimientos: (a) introducir un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico que codifica una variante de enzima lipolítica de la invención en una población celular (por ejemplo, células bacterianas, tales como células de *B. subtilis*); y (b) cultivar las células en un medio de cultivo en condiciones propicias para producir la variante de enzima lipolítica codificada por el vector de expresión. Algunos de dichos procedimientos comprenden también: (c) aislar la variante de enzima lipolítica de las células o del medio de cultivo.

Productos para el cuidado de tejidos y del hogar

En algunas formas de realización, las variantes de enzima lipolítica de la presente invención pueden utilizarse en composiciones que comprenden un material auxiliar y una variante de enzima lipolítica, siendo la composición un producto para el cuidado de tejidos y del hogar. Ejemplos de composiciones adecuadas se describen en el ejemplo 1.

En algunas formas de realización, las composiciones de productos para el cuidado de tejidos y del hogar que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica comprenden uno o más de los siguientes ingredientes (con respecto al peso total de la composición): de aproximadamente el 0,0005% en peso a aproximadamente el 0,5% en peso, de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 0,1% en peso, o incluso de aproximadamente el 0,002% en peso a aproximadamente el 0,05% en peso de dicha variante de enzima lipolítica; y uno o más de los siguientes: de aproximadamente el 0,00003% en peso a aproximadamente el 0,1% en peso de agente tonalizador de tejidos; de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 5% en peso de cápsulas de perfume; de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 1% en peso, abrillantadores solubles en agua fría; de aproximadamente el 0,00003% en peso a aproximadamente el 0,1% en peso de catalizadores de blanqueo; de aproximadamente el 0,00003% en peso a aproximadamente el 0,1% en peso de celulasas limpiadoras bacterianas; y/o de aproximadamente el 0,05% en peso a aproximadamente el 20% en peso de tensioactivos no iónicos de Guerbet.

Tal como se utiliza en el presente documento, el "rendimiento de lavado" de una enzima lipolítica (por ejemplo, una variante de enzima lipolítica de la invención) se refiere a la contribución de la enzima lipolítica al lavado que proporciona un rendimiento de limpieza adicional al detergente en comparación con el detergente sin la adición de la variante de enzima lipolítica a la composición. El rendimiento de lavado se compara en condiciones de lavado relevantes. En algunos sistemas de prueba, otros factores relevantes, tales como la composición detergente, la concentración la espuma de lavado, la dureza del agua, el mecanismo de lavado, el tiempo, el pH y/o la temperatura pueden controlarse de tal forma que se imiten la o las condiciones típicas para la aplicación doméstica en un determinado segmento de mercado (por ejemplo, lavado de vajilla de forma manual o a mano, lavado de vajilla de forma automática, limpieza de vajilla, limpieza de artículos de mesa, limpieza de tejidos, etc.).

En algunas formas de realización, la composición de productos para el cuidado del hogar y de tejidos es un detergente para ropa granulado o en polvo.

En algunas formas de realización, la composición de productos para el cuidado del hogar y de tejidos es un detergente para ropa líquido o un detergente para el lavado de vajilla.

Se pretende que el producto para el cuidado del hogar y de tejidos se proporcione en cualquier forma adecuada, incluidas en forma de fluido o en forma sólida. El producto para el cuidado del hogar y de tejidos puede estar en forma de bolsa de dosificación unitaria, en particular cuando está en forma de líquido y, normalmente, el producto para el cuidado del hogar y de tejidos está al menos en parte, o incluso por completo, encerrado en una bolsa soluble en agua. Asimismo, en algunas formas de realización de los productos para el cuidado del hogar y de tejidos que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica, el producto para el cuidado del hogar y de tejidos puede presentar cualquier combinación de parámetros y/o características expuestos anteriormente.

Composiciones de limpieza

Las composiciones de limpieza y las formulaciones de limpieza incluyen cualquier composición adecuada para limpiar, blanquear, desinfectar y/o esterilizar cualquier objeto, artículo y/o superficie. Dichas composiciones y formulaciones incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, composiciones líquidas y/o sólidas, incluidas composiciones de limpieza o detergentes (por ejemplo, composiciones de lavado o detergentes para ropa y composiciones detergentes para tejidos delicados líquidas, en pastillas, en gel, en barra, en gránulos y/o sólidas; composiciones y formulaciones de limpieza para superficies duras, tales como para encimeras y ventanas de vidrio, madera, cerámica y metal; limpiadores para alfombras, limpiadores para hornos, ambientadores para tejidos, suavizantes para tejidos, y composiciones de lavado o detergentes potenciadoras del lavado de ropa y artículos textiles, composiciones de lavado aditivas para ropa, y composiciones de limpieza de pretratamiento de manchas para ropa; composiciones para el lavado de vajilla, incluidas composiciones para el lavado de vajilla de forma manual o a mano (por ejemplo, detergentes para el lavado de vajilla de forma "manual" o "a mano") y composiciones para el lavado de vajilla de forma automática (por ejemplo, "detergentes para el lavado de vajilla de forma automática").

Las composiciones de limpieza o formulaciones de limpieza incluyen, tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, agentes de lavado multiusos o de gran potencia granulados o en polvo, especialmente detergentes para limpieza; agentes de lavado multiusos en forma líquida, granulada, en gel, sólida, en pastillas o en pasta, especialmente los tipos denominados detergentes líquidos de gran potencia (HDL) o detergentes en polvo de gran potencia (HDD); detergentes líquidos para tejidos delicados; agentes para el lavado de vajilla de forma manual o a mano, incluidos los de tipo muy espumoso; agentes para el lavado de vajilla a mano o manuales, para el lavado de vajilla de forma automática o para el lavado de vajilla o artículos de mesa, incluidos los diversos tipos en forma de pastillas, de polvo, sólidos, granulados, líquidos, de gel y auxiliares de enjuague para uso doméstico o institucional; agentes de limpieza y desinfectantes líquidos, incluidos los tipos para el lavado de manos antibacteriano, barras de limpieza, enjuagues bucales, productos para la limpieza de dentaduras postizas, champús para automóviles, champús para alfombras, productos de limpieza para el baño, champús para el cabello y/o enjuagues para el cabello para seres humanos y otros animales; geles de ducha y baños de espuma y productos de limpieza de metales; así como productos auxiliares de limpieza, tales como aditivos blanqueantes y productos de tipo "antiadherencia de manchas" o de pretratamiento. En algunas formas de realización, las composiciones granuladas se encuentran en forma "compacta"; en algunas formas de realización, las composiciones líquidas se encuentran en forma "concentrada".

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición detergente" o "formulación detergente" se utiliza con referencia a una composición prevista para su utilización en un medio de lavado para la limpieza de objetos manchados o sucios, incluidos artículos u objetos de tejido o que no son de tejido particulares. Dichas composiciones de la presente invención no se limitan a ninguna composición o formulación detergente en particular. De hecho, en algunas formas de realización, los detergentes de la invención comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la invención y, además, uno o más tensioactivos, transferasa(s), enzimas hidrolíticas, oxidorreductasas, coadyuvantes de lavado (por ejemplo, una sal coadyuvante de lavado), agentes de blanqueo, activadores de blanqueo, agentes de azulado, colorantes fluorescentes, inhibidores de apelmazamiento, agentes enmascarantes, activadores de enzimas, antioxidantes y/o solubilizantes. En algunos casos, una sal coadyuvante de lavado es una mezcla de una sal de silicato y una sal de fosfato, preferentemente con más silicato (por ejemplo, metasilicato sódico) que fosfato (por ejemplo, tripolifosfato sódico). Algunas composiciones de la invención tales como, por ejemplo, pero sin limitación, composiciones de limpieza o composiciones detergentes, no contienen ningún fosfato (por ejemplo, sal de fosfato o coadyuvante de lavado de fosfato).

A menos que se indique lo contrario, todos los niveles de componentes o de composiciones que se proporcionan en el presente documento se elaboran con referencia al nivel activo de ese componente o composición, y no contienen impurezas tales como, por ejemplo, disolventes residuales o subproductos, que pueden estar presentes en fuentes disponibles comercialmente. Los pesos de los componentes enzimáticos se basan en la proteína activa total. Todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso a menos de que se indique lo contrario. Todos los porcentajes y relaciones se calculan basándose en la composición total a menos de que se indique lo contrario. En las composiciones detergentes de ejemplo, los niveles de enzimas se expresan en enzima pura en peso de la composición total y, a menos de que se especifique lo contrario, los ingredientes del detergente se expresan en peso de las composiciones totales.

Tal como se indica en el presente documento, en algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención también comprenden materiales auxiliares que incluyen, pero sin limitación, tensioactivos, coadyuvantes de lavado, blanqueadores, activadores de blanqueo, catalizadores de blanqueo, otras enzimas, sistemas de estabilización de enzimas, quelantes, abrillantadores ópticos, polímeros liberadores de suciedad, agentes de transferencia de tintes, dispersantes, supresores de espuma de lavado, tintes, perfumes, colorantes, sales de carga, hidrótrofos, fotoactivadores, fluorescentes, acondicionadores de tejidos, tensioactivos hidrolizables, conservantes, antioxidantes, agentes antiencogimiento, agentes antiarrugas, germicidas, fungicidas, partículas de color, agentes para el cuidado de la plata, antideslustre y/o anticorrosión, fuentes de alcalinidad, agentes solubilizantes, vehículos, coadyuvantes de procesamiento, pigmentos y agentes de control del pH (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 6.610.642, 6.605.458, 5.705.464, 5.710.115, 5.698.504, 5.695.679, 5.686.014 y 5.646.101). A continuación se ejemplifican de forma detallada algunas formas de realización de materiales de composición de limpieza específicos. En las formas de realización en las que los materiales auxiliares de limpieza no son compatibles con las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención en las composiciones de limpieza, se utilizan procedimientos adecuados para mantener separados los materiales auxiliares de limpieza y la o las enzimas lipolíticas (es decir, que no estén en contacto entre sí) hasta que la combinación de los dos componentes sea adecuada. Dichos procedimientos de separación incluyen cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica (por ejemplo, cápsulas recubiertas de gelatina, encapsulación, pastillas, separación física, etc.).

Las composiciones de limpieza de la presente invención se emplean, de manera ventajosa, por ejemplo, en aplicaciones de lavado de ropa, limpieza de superficies duras, aplicaciones de lavado de vajilla, así como en aplicaciones cosméticas tales como dentaduras postizas, dientes, cabello y piel. Además, debido a las ventajas singulares del aumento de eficacia en las soluciones a temperaturas más reducidas, las enzimas de la presente invención son, de forma ideal, adecuadas para aplicaciones de lavado de ropa. Además, las enzimas de la presente invención se utilizan en composiciones granuladas y líquidas.

Las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención también se utilizan en productos aditivos de limpieza. En algunas formas de realización, se pueden utilizar aplicaciones de limpieza en solución a baja temperatura. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona productos aditivos de limpieza que incluyen al menos una enzima de la presente invención que es, de forma ideal, adecuada para su inclusión en un proceso de lavado cuando se desee una eficacia blanqueadora adicional. Dichos casos incluyen, pero sin limitación, aplicaciones de limpieza en solución a baja temperatura. En algunas formas de realización, el producto aditivo está en su forma más simple, una o más enzimas lipolíticas. En algunas formas de realización, el aditivo se envasa en forma de dosificación para su adición en un proceso de limpieza. En algunas formas de realización, el aditivo se envasa en forma de dosificación para su adición en un proceso de limpieza en el que se emplee una fuente de peróxígeno y se desee un aumento de la eficacia blanqueadora. Cualquier unidad de dosificación unitaria adecuada se puede utilizar con la presente invención, incluidas, pero sin limitación, píldoras, pastillas, cápsulas recubiertas de gelatina u otras unidades de dosificación unitaria, tales como polvos o líquidos previamente medidos. En algunas formas de realización, se incluye(n) material(es) de carga y/o de vehículo para aumentar el volumen de dichas composiciones. Los materiales de carga o de vehículo adecuados incluyen, pero sin limitación, diversas sales de sulfato, carbonato y silicato, así como talco, arcilla y similares. Algunos materiales de carga o de vehículo adecuados para composiciones líquidas incluyen, pero sin limitación, agua o alcoholes primarios y secundarios de bajo peso molecular, incluidos polioles y dioles. Los ejemplos de dichos alcoholes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, propanol e isopropanol. En algunas formas de realización, las composiciones contienen de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90% de dichos materiales. Los materiales de carga ácidos se utilizan para reducir el pH. Como alternativa, en algunas formas de realización, el aditivo de limpieza incluye ingredientes auxiliares, tal como se describe de forma más completa más adelante.

Las presentes composiciones de limpieza y aditivos de limpieza requieren una cantidad eficaz de al menos una de las variantes de enzima lipolítica que se proporcionan en el presente documento, sola o en combinación con otras enzimas lipolíticas y/o enzimas adicionales. El nivel necesario de enzima se obtiene mediante la adición de una o más variantes de enzima lipolítica de la presente invención. Normalmente, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden al menos aproximadamente el 0,0001 por ciento en peso, de aproximadamente el 0,0001 a aproximadamente el 10, de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1 o incluso de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de al menos una de las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención.

Las composiciones de limpieza del presente documento se formulan normalmente de modo que, durante su uso en operaciones de limpieza acuosas, el agua de lavado presente un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 11,5 o aproximadamente 6,0 a 8,0 o incluso de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 10,5. Las formulaciones de producto líquido se formulan normalmente para obtener un pH neto de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 9,0 o incluso de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. Los productos para el lavado de ropa granulados normalmente se formulan de modo que presenten un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 11, o incluso de aproximadamente 8 a aproximadamente 10. Las técnicas para controlar el pH en los niveles de uso recomendados incluyen el uso de tampones, álcalis, ácidos, etc., y son ampliamente conocidas por los expertos en la técnica.

Las "composiciones de limpieza a pH bajo" adecuadas presentan normalmente un pH neto de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 y no suelen contener tensioactivos que se hidrolizan en dicho entorno de pH. Dichos tensioactivos incluyen tensioactivos de alquilsulfato de sodio que comprenden al menos una fracción de óxido de etileno o incluso de aproximadamente 1 a aproximadamente 16 moles de óxido de etileno. Dichas composiciones de limpieza comprenden normalmente una cantidad suficiente de un modificador de pH, tal como hidróxido sódico, monoetanolamina o ácido clorhídrico, para proporcionar a dicha composición de limpieza un pH neto de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. Dichas composiciones comprenden normalmente al menos una enzima estable en ácido. En algunas formas de realización, las composiciones son líquidas, mientras que, en otras formas de realización, son sólidas. El pH de dichas composiciones líquidas se mide normalmente como un pH neto. El pH de dichas composiciones sólidas se mide como una solución con el 10% de sólidos de dicha composición, siendo el disolvente agua destilada. En estas formas de realización, todas las mediciones del pH se toman a 20 °C, a menos que se indique lo contrario.

En algunas formas de realización, cuando la(s) variante(s) de enzima(s) lipolítica(s) se emplea(n) en una composición granulada o líquida, se desea que la variante de enzima lipolítica se encuentre en forma de una partícula encapsulada para proteger la variante de enzima lipolítica de otros componentes de la composición granulada durante su almacenamiento. Además, la encapsulación también es un medio para controlar la disponibilidad de la variante de enzima lipolítica durante el proceso de limpieza. En algunas formas de realización, la encapsulación potencia el rendimiento de la(s) variante(s) de enzima(s) lipolítica(s) y/o enzimas adicionales. A este respecto, las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención se encapsulan con cualquier material de encapsulación adecuado conocido en la técnica. En algunas formas de realización, el material de encapsulación normalmente encapsula al menos parte del catalizador para la(s) variante(s) de enzima(s) lipolítica(s) de la presente invención. Normalmente, el material de encapsulación es hidrosoluble y/o dispersable en agua. En algunas formas de realización, el material de encapsulación posee una temperatura de transición vítrea (Tg) de 0 °C o superior. La temperatura de transición vítrea se describe con mayor detalle en el documento WO 97/11151. El material de encapsulación se suele seleccionar del grupo que consiste en carbohidratos, gomas naturales o sintéticas, quitina, quitosano, celulosa y derivados de

celulosa, silicatos, fosfatos, boratos, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, ceras de parafina y combinaciones de los mismos. Cuando el material de encapsulación es un carbohidrato, este se selecciona normalmente de entre monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización típicas, el material de encapsulación es un almidón (véanse, por ejemplo, los documentos EP 0 922 499, US 4.977.252, US 5.354.559 y US 5.935.826). En algunas formas de realización, el material de encapsulación es una microesfera fabricada de plástico, tal como termoplásticos, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, poli(acrilonitrilo), polimetacrilonitrilo y mezclas de los mismos; las microesferas comercialmente disponibles que se pueden utilizar incluyen, pero sin limitación, las suministradas por EXPANCEL® (Stockviksverken, Suecia) y PM 6545, PM 6550, PM 7220, PM 7228, EXTENDOSPHERES®, LUXSIL®, Q-CEL® y SPHERICEL® (PQ Corp., Valley Forge, Pensilvania).

Tal como se describe en el presente documento, las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención se utilizan en particular en la industria de la limpieza, incluidos, pero sin limitación, detergentes para ropa o para vajilla. Estas aplicaciones someten las enzimas a varias tensiones ambientales. Las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención proporcionan ventajas con respecto a muchas enzimas utilizadas en la actualidad debido a su estabilidad en varias condiciones.

De hecho, existe una diversidad de condiciones de lavado, que incluyen formulaciones detergentes, volúmenes del agua de lavado, temperaturas del agua de lavado y duraciones del tiempo de lavado variables, a las que se exponen las enzimas lipolíticas implicadas en el lavado. Además, las formulaciones detergentes utilizadas en zonas geográficas distintas tienen distintas concentraciones de sus componentes relevantes presentes en el agua de lavado. Por ejemplo, los detergentes europeos tienen aproximadamente 2000-9000 ppm de componentes detergentes en el agua de lavado, mientras que los detergentes japoneses normalmente tienen aproximadamente 500-1500 ppm de componentes detergentes en el agua de lavado. En Norteamérica, en particular en Estados Unidos, los detergentes tienen normalmente aproximadamente 975 ppm de componentes detergentes presentes en el agua de lavado.

Un sistema de baja concentración de detergente incluye los detergentes en los que se encuentran presentes en el agua de lavado menos de aproximadamente 800 ppm de componentes detergentes. Los detergentes japoneses se consideran normalmente un sistema de baja concentración de detergente, dado que tienen aproximadamente 667 ppm de componentes detergentes presentes en el agua de lavado.

Una concentración de detergente media incluye detergentes en los que están presentes en el agua de lavado entre aproximadamente 800 ppm y aproximadamente 2000 ppm de los componentes detergentes. Los detergentes norteamericanos se consideran generalmente un sistema de concentración de detergente media, dado que tienen aproximadamente 975 ppm de componentes detergentes presentes en el agua de lavado. Brasil tiene normalmente aproximadamente 1500 ppm de componentes detergentes en el agua de lavado.

Un sistema de alta concentración de detergente incluye detergentes en los que más de aproximadamente 2000 ppm de componentes detergentes se encuentran presentes en el agua de lavado. Los detergentes europeos se consideran generalmente un sistema de alta concentración de detergente, dado que tienen aproximadamente 4500-5000 ppm de componentes detergentes presentes en el agua de lavado.

Los detergentes latinoamericanos son generalmente detergentes con coadyuvantes de lavado de fosfato con altos niveles de espuma de lavado, y la gama de detergentes utilizada en Latinoamérica puede incluirse tanto en las concentraciones de detergente medias como en las altas, dado que varían en el intervalo de 1500 ppm a 6000 ppm de componentes detergentes en el agua de lavado. Como se ha mencionado anteriormente, Brasil tiene normalmente aproximadamente 1500 ppm de componentes detergentes en el agua de lavado. Sin embargo, otras zonas geográficas con detergentes con coadyuvantes de lavado de fosfato con altos niveles de espuma de lavado, no limitadas a otros países de Latinoamérica, pueden tener sistemas de alta concentración de detergente de hasta aproximadamente 6000 ppm de componentes detergentes presentes en el agua de lavado.

En vista de lo anterior, es evidente que las concentraciones de composiciones detergentes en las soluciones típicas de lavado en todo el mundo varían de menos de aproximadamente 800 ppm de composición detergente ("zonas geográficas con baja concentración de detergente"), por ejemplo, aproximadamente 667 ppm en Japón, a entre aproximadamente 800 ppm y aproximadamente 2000 ppm ("zonas geográficas con concentración de detergente media"), por ejemplo, aproximadamente 975 ppm en Estados Unidos y aproximadamente 1500 ppm en Brasil, hasta más de aproximadamente 2000 ppm ("zonas geográficas con alta concentración de detergente"), por ejemplo, aproximadamente 4500 ppm a aproximadamente 5000 ppm en Europa y aproximadamente 6000 ppm en zonas geográficas con coadyuvantes de lavado de fosfato con altos niveles de espuma de lavado.

Las concentraciones de las soluciones típicas de lavado se determinan de forma empírica. Por ejemplo, en Estados Unidos, una lavadora típica soporta un volumen de aproximadamente 64,4 l de solución de lavado. En consecuencia, para obtener una concentración de aproximadamente 975 ppm de detergente en la solución de lavado hay que añadir aproximadamente 62,79 g de composición detergente a los 64,4 l de solución de lavado. Esta cantidad es la cantidad típica introducida en el agua de lavado por el usuario al utilizar la cubeta de medición proporcionada con el detergente.

Como ejemplo adicional, distintas zonas geográficas utilizan distintas temperaturas de lavado. La temperatura del agua de lavado en Japón es normalmente inferior a la utilizada en Europa. Por ejemplo, la temperatura del agua de lavado en Norteamérica y Japón se encuentra normalmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 °C (por ejemplo, aproximadamente 20 °C), mientras que la temperatura del agua de lavado en Europa se encuentra normalmente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60 °C (por ejemplo, aproximadamente 40 °C). No obstante, con el fin de ahorrar energía, muchos consumidores están cambiándose al uso de un lavado en agua fría. Además, en algunas otras regiones, normalmente se emplea agua fría para el lavado de ropa, así como para aplicaciones de lavado de vajilla. En algunas formas de realización, el "lavado en agua fría" de la presente invención utiliza "detergente para agua fría" adecuado para un lavado a temperaturas de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, así como cualquier otra combinación comprendida en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C, y todos los intervalos que se encuentren entre 10 °C y 40 °C.

Como ejemplo adicional, distintas zonas geográficas tienen normalmente distinta dureza del agua. La dureza del agua suele describirse en términos de granos por galón de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ mixtos. La dureza es una medida de la cantidad de calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}) en el agua. La mayor parte del agua en Estados Unidos es dura, pero el grado de dureza varía. El agua de moderadamente dura (60-120 ppm) a dura (121-181 ppm) tiene de 60 a 181 partes por millón (para convertir partes por millón a granos por galón estadounidense se divide la cantidad de ppm por 17,1, dando granos por galón) de minerales de dureza.

Agua	Granos por galón	Partes por millón
Blanda	menos de 1,0	menos de 17
Ligeramente dura	de 1,0 a 3,5	de 17 a 60
Moderadamente dura	de 3,5 a 7,0	de 60 a 120
Dura	de 7,0 a 10,5	de 120 a 180
Muy dura	más de 10,5	más de 180

La dureza del agua europea es normalmente de más de 10,5 (por ejemplo, de aproximadamente 10,5 a aproximadamente 20,0) granos por galón de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ mezclados (por ejemplo, aproximadamente 15 granos por galón de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ mezclados). La dureza del agua norteamericana es normalmente superior a la dureza del agua japonesa, pero inferior a la dureza del agua europea. Por ejemplo, la dureza del agua norteamericana puede ser de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 granos, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 granos, o de aproximadamente 6 granos. La dureza del agua japonesa suele ser inferior a la dureza del agua norteamericana, normalmente inferior a aproximadamente 4, por ejemplo, de aproximadamente 3 granos por galón de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ mezclados.

En consecuencia, en algunas formas de realización, la presente invención proporciona variantes de enzimas lipolíticas que muestran un rendimiento de lavado sorprendente en al menos un conjunto de condiciones de lavado (por ejemplo, temperatura del agua, dureza del agua y/o concentración de detergente). En algunas formas de realización, las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención son comparables en cuanto al rendimiento de lavado a otras enzimas lipolíticas de lipasa. En algunas formas de realización, las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención muestran un rendimiento de lavado mejorado en comparación con las enzimas lipolíticas de lipasa comercialmente disponibles en la actualidad. Por lo tanto, en algunas formas de realización de la presente invención, las variantes de enzimas lipolíticas proporcionadas en el presente documento muestran una mejor estabilidad oxidativa, una termoestabilidad potenciada, capacidades de limpieza mejoradas en varias condiciones y/o una mayor estabilidad quelante. Además, las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención son útiles en composiciones de limpieza que no incluyen detergentes, tanto por sí solas como en combinación con coadyuvantes de lavado y estabilizantes.

En algunas formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la presente invención a un nivel de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 10% en peso de la composición, comprendiendo el resto (por ejemplo, de aproximadamente el 99,999% a aproximadamente un 90,0%) materiales auxiliares de limpieza en peso de la composición. En algunas otras formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden al menos una variante de enzima lipolítica a un nivel de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,5% en peso de la composición, comprendiendo el resto de la composición de limpieza (por ejemplo, de aproximadamente el 99,9999% a aproximadamente el 90,0%, de aproximadamente el 99,999% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente el 99,995% a aproximadamente el 99,5% en peso) de materiales auxiliares de limpieza.

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden una variante de enzima lipolítica tal como se ha descrito anteriormente como componente enzimático principal, tal como en una composición monocomponente. En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden una o varias enzimas de detergente adicionales, que proporcionan beneficios en cuanto al rendimiento de limpieza y/o al cuidado de tejidos y/o al lavado de vajilla. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen, pero sin limitación, proteasas, perhidrolasas, hemicelulasas, celulasas, peroxidasa, enzimas lipolíticas, xilanasas, lipasas, fosfolipasas, esterasas, cutinasas, pectinasas, pectato liasas, mananasas, queratinasas, reductasas, oxidasas, fenoloxidasas, lipoxigenasas, ligninasas, pululanasa, tanasas, pentosanasas, malanasas, β -glucanasas, arabinosidasas, hialuronidasas, condroitinasas, lacasas y amilasas o cualquier combinación o mezcla de las mismas.

En algunas formas de realización, se utiliza una combinación de enzimas (es decir, un "cóctel") que comprende enzimas aplicables convencionales tales como enzima lipolítica, lipasa, cutinasa y/o celulasa junto con amilasa.

Por ejemplo, una variante de enzima lipolítica de la invención puede combinarse con una proteasa. Las enzimas proteolíticas incluyen aquellas de origen animal, vegetal o microbiano. En algunas formas de realización, se utilizan enzimas proteolíticas microbianas. En algunas formas de realización, la enzima proteolítica es, preferentemente, una enzima proteolítica microbiana alcalina o una enzima proteolítica similar a la tripsina. Los ejemplos de enzimas lipolíticas alcalinas incluyen las lipasas, especialmente las derivadas de *Bacillus* (por ejemplo, *lentus*, *amyloliquefaciens*, Carlsberg, 309, 147 y 168). Otros ejemplos incluyen las enzimas proteolíticas mutantes descritas en las patentes de Estados Unidos N° RE 34.606, 5.955.340, 5.700.676, 6.312.936 y 6.482.628. Los ejemplos de proteasas adicionales incluyen, pero sin limitación, la tripsina (por ejemplo, de origen porcino o bovino) y la enzima proteasa de *Fusarium* descrita en el documento WO 89/06270. En algunas formas de realización, las enzimas proteasas disponibles comercialmente que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero sin limitación, MAXATASE®, MAXACAL™, MAXAPEM™, OPTICLEAN®, OPTIMASE®, PROPERASE®, PURAFECT®, PURAFECT® OXP, PURAMAX™, EXCELLASE™ y PURAFAST™ (Genencor); ALCALASE®, SAVINASE®, PRIMASE®, DURAZYM™, POLARZYME®, OVOZYME®, KANNASE®, LIQUANASE®, NEUTRASE®, RELASE® y ESPERASE® (Novozymes); BLAP™ y variantes de BLAP™ (Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien, Düsseldorf, Alemania), y KAP (lipasa de *B. alkalophilus*; Kao Corp., Tokio, Japón). Se describen varias enzimas proteolíticas en los documentos WO95/23221, WO 92/21760, la publicación de patente de Estados Unidos N° 2008/0090747, y las patentes de Estados Unidos N° 5.801.039, 5.340.735, 5.500.364, 5.855.625, US RE 34.606, 5.955.340, 5.700.676, 6.312.936 y 6.482.628, y otras diversas patentes. En algunas otras formas de realización, se emplean enzimas metaloproteasas en la presente invención, incluida, pero sin limitación, la enzima metaloproteasa neutra descrita en el documento WO 07/044993.

En algunas formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden, además, proteasas a un nivel de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 10% de proteasa en peso de la composición y el resto de materiales auxiliares de limpieza en peso de la composición. En otras formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención también comprenden proteasas a un nivel de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,5% de proteasa en peso de la composición.

En algunas formas de realización, una variante de enzima lipolítica de la invención puede combinarse con una amilasa. En algunas formas de realización de la presente invención, se puede utilizar cualquier amilasa adecuada en la presente invención. En algunas formas de realización, puede utilizarse también cualquier amilasa (por ejemplo, alfa y/o beta) adecuada para su uso en soluciones alcalinas. Las amilasas adecuadas incluyen, pero sin limitación, las de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen mutantes modificados genéticamente o químicamente en algunas formas de realización. Las amilasas que son de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, las α -amilasas obtenidas de *B. licheniformis* (véase, por ejemplo, el documento GB 1.296.839). Las amilasas disponibles comercialmente que son de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, DURAMYL®, TERMAMYL®, FUNGAMYL®, STAINZYME®, STAINZYME PLUS®, STAINZYME ULTRA® y BAN™ (Novozymes), así como POWERASE™, RAPIDASE® y MAXAMYL® P (Genencor).

En algunas formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden, además, amilasas a un nivel de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 10% de amilasa adicional en peso de la composición y el resto de materiales auxiliares de limpieza en peso de la composición. En otras formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención también comprenden amilasas a un nivel de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,5% de amilasa en peso de la composición.

En algunas formas de realización adicionales, se puede utilizar cualquier celulasa adecuada en las composiciones de limpieza de la presente invención. Las celulasas adecuadas incluyen, pero sin limitación, las de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen mutantes modificados genéticamente o químicamente en algunas formas de realización. Las celulasas adecuadas incluyen, pero sin limitación, celulasas de *Humicola insolens* (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos). N° 4.435.307). Algunas celulasas especialmente adecuadas son las celulasas que presentan beneficios de cuidado del color (véase, por ejemplo, el documento EP 0 495 257). Las celulasas comercialmente disponibles que son de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, CELLUZYME®, CAREZYME®

(Novozymes) y KAC-500(B)[™] (Kao Corporation). En algunas formas de realización, las celulasas se incorporan como partes o fragmentos de celulasas naturales maduras o variantes de celulasas, a las que se elimina una parte del extremo N-terminal (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.874.276). En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden, además, celulasas a un nivel de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 10% de celulasa adicional en peso de la composición y el resto de materiales auxiliares de limpieza en peso de la composición. En otras formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención también comprenden celulasas a un nivel de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,5% de celulasa en peso de la composición.

También se puede utilizar cualquier mananasa adecuada para su uso en composiciones detergentes en la presente invención. Las mananasas adecuadas incluyen, pero sin limitación, las de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen mutantes modificados genéticamente o químicamente en algunas formas de realización. Se conocen varias mananasas que se pueden utilizar en la presente invención (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.566.114, la patente de Estados Unidos N° 6.602.842 y la patente de Estados Unidos N° 6.440.991). En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden, además, mananasas a un nivel de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 10% de mananasa adicional en peso de la composición y el resto de materiales auxiliares de limpieza en peso de la composición. En otras formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención también comprenden mananasas a un nivel de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,5% de mananasa en peso de la composición.

En algunas formas de realización, se utilizan peroxididasas en combinación con peróxido de hidrógeno o una fuente del mismo (por ejemplo, un percarbonato, perborato o persulfato) en las composiciones de la presente invención. En algunas formas de realización alternativas, se utilizan oxidasas en combinación con oxígeno. Ambos tipos de enzimas se utilizan para una "solución blanqueante" (esto es, para evitar la transferencia de un tinte textil de un tejido tintado a otro tejido cuando los tejidos se lavan juntos en el mismo agua de lavado), preferentemente junto con un agente potenciador (véanse, por ejemplo, los documentos WO 94/12621 y WO 95/01426). Las peroxididasas/oxidasas adecuadas incluyen, pero sin limitación, las de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen mutantes modificados genéticamente o químicamente en algunas formas de realización. En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden, además, enzimas peroxididasas y/u oxidasas a un nivel de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 10% de peroxidasa y/u oxidasa adicional en peso de la composición y el resto de materiales auxiliares de limpieza en peso de la composición. En otras formas de realización de la presente invención, las composiciones de limpieza de la presente invención también comprenden enzimas peroxididasas y/u oxidasas a un nivel de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,5% de enzimas peroxididasas y/u oxidasas en peso de la composición.

En algunas formas de realización, se pueden utilizar enzimas adicionales, incluidas, pero sin limitación, perhidrolasas (véase, por ejemplo, el documento WO 05/056782). Además, en algunas formas de realización, el presente documento abarca mezclas de las enzimas mencionadas anteriormente, en particular, una o más enzima lipolítica adicional, amilasa, proteasa, mananasa y/o al menos una celulasa. De hecho, se contempla que se podrán utilizar varias mezclas de estas enzimas en la presente invención. También se contempla que los niveles variables de la(s) variante(s) de enzima(s) lipolítica(s) y una o más enzimas adicionales pueden variar de forma independiente hasta aproximadamente el 10%, constituyendo los materiales de limpieza auxiliares el resto de la composición de limpieza. La selección específica de materiales de limpieza auxiliares se realiza con facilidad teniendo en cuenta la superficie, el artículo o el tejido que se va a limpiar, y la forma deseada de la composición para las condiciones de limpieza durante su uso (por ejemplo, mediante el uso de detergente de lavado).

Los ejemplos de materiales de limpieza auxiliares adecuados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos, coadyuvantes de lavado, blanqueadores, activadores de blanqueo, catalizadores de blanqueo, otras enzimas, sistemas de estabilización de enzimas, quelantes, abrillantadores ópticos, polímeros de liberación de suciedad, agentes de transferencia de tintes, agentes inhibidores de transferencia de tintes, materiales catalíticos, peróxido de hidrógeno, fuentes de peróxido de hidrógeno, perácidos preformados, agentes dispersantes poliméricos, agentes de eliminación de la suciedad de arcilla, agentes elastificantes de la estructura, dispersantes, supresores de espuma de lavado, tintes, perfumes, colorantes, sales de carga, hidrótrofos, fotoactivadores, fluorescentes, acondicionadores de tejidos, suavizantes de tejidos, vehículos, hidrótrofos, coadyuvantes de procesamiento, disolventes, pigmentos, tensioactivos hidrolizables, conservantes, antioxidantes, agentes antiencogimiento, agentes antiarrugas, germicidas, fungicidas, partículas de color, agentes para el cuidado de la plata, antideslustre y/o anticorrosión, fuentes de alcalinidad, agentes solubilizantes, vehículos, coadyuvantes de procesamiento, pigmentos y agentes de control del pH (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 6.610.642, 6.605.458, 5.705.464, 5.710.115, 5.698.504, 5.695.679, 5.686.014 y 5.646.101). A continuación se ejemplifican de forma detallada algunas formas de realización de materiales de composición de limpieza específicos. En las formas de realización en los que los materiales auxiliares de limpieza

no son compatibles con las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención en las composiciones de limpieza, se utilizan procedimientos adecuados para mantener separados los materiales auxiliares de limpieza y la o las enzimas lipolíticas (es decir, que no estén en contacto entre sí) hasta que la combinación de los dos componentes sea adecuada. Dichos procedimientos de separación incluyen cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica (por ejemplo, cápsulas recubiertas de gelatina, encapsulación, pastillas, separación física, etc.).

En algunas formas de realización, se incluye una cantidad eficaz de una o más variante(s) de enzima(s) lipolítica(s) proporcionada(s) en el presente documento en composiciones útiles para limpiar una diversidad de superficies que necesiten una eliminación de manchas lipídicas. Dichas composiciones de limpieza incluyen composiciones de limpieza para aplicaciones tales como la limpieza de superficies duras, tejidos y vajilla. De hecho, en algunas formas de realización, la presente invención proporciona composiciones de limpieza de tejidos, mientras que, en otras formas de realización, la presente invención proporciona composiciones de limpieza que no son para tejidos. Se pretende que la presente invención abarque composiciones detergentes en cualquier forma (esto es, líquidas, granuladas, en barra, semisólidas, en gel, en emulsiones, en pastillas, en cápsulas, etc.).

A modo de ejemplo, varias composiciones de limpieza en las que se utilizan las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención se describen con más detalle más adelante. En algunas formas de realización en los que las composiciones de limpieza de la presente invención están formuladas como composiciones adecuadas para su uso en uno o varios procedimientos de lavado de ropa en lavadoras, las composiciones de la presente invención contienen preferentemente al menos un tensioactivo y al menos un compuesto coadyuvante de lavado, así como uno o más materiales auxiliares de limpieza preferentemente seleccionados de entre compuestos poliméricos orgánicos, agentes blanqueadores, enzimas adicionales, supresores de espuma de lavado, dispersantes, dispersantes de jabones de cal, agentes de suspensión de suciedad y anti-redeposición e inhibidores de la corrosión. En algunas formas de realización, las composiciones para el lavado de ropa también contienen agentes suavizantes (esto es, como materiales auxiliares de limpieza adicionales). Las composiciones de la presente invención también utilizan productos detergentes aditivos en forma líquida o sólida. Dichos productos aditivos tienen por objeto complementar y/o potenciar el rendimiento de las composiciones detergentes convencionales y pueden añadirse en cualquier fase del proceso de limpieza. En algunas formas de realización, la densidad de las composiciones detergentes para ropa varía de aproximadamente 400 a aproximadamente 1200 g/litro, mientras que, en otras formas de realización, varía de aproximadamente 500 a aproximadamente 950 g/litro de composición medida a 20 °C.

En formas de realización formuladas como composiciones para su uso en procedimientos de lavado de vajilla manual, las composiciones de la invención contienen preferentemente al menos un tensioactivo y preferentemente al menos un material auxiliar de limpieza adicional seleccionado de entre compuestos poliméricos orgánicos, agentes potenciadores de espuma de lavado, iones metálicos del grupo II, disolventes, hidrótrofos y enzimas adicionales.

En algunas formas de realización, varias composiciones de limpieza, tales como las que se proporcionan en la patente de Estados Unidos N° 6.605.458, se pueden utilizar con las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención. En consecuencia, en algunas formas de realización, las composiciones que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la presente invención es una composición de limpieza de tejidos granulada compacta, mientras que en otras formas de realización, la composición es una composición de limpieza de tejidos granulada útil para el lavado de tejidos de color; en formas de realización adicionales, la composición es una composición de limpieza de tejidos granulada que proporciona suavizado a través de la capacidad de lavado; en formas de realización adicionales, la composición es una composición de limpieza de tejidos líquida de gran potencia. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la presente invención son composiciones de limpieza de tejidos tales como las descritas en las patentes de Estados Unidos N° 6.610.642 y 6.376.450. Además, las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención se pueden utilizar en composiciones detergentes para ropa granuladas, siendo de especial utilidad en las condiciones de lavado de Europa o Japón (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.610.642).

En algunas formas de realización alternativas, la presente invención proporciona composiciones de limpieza de superficies duras que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica proporcionada en el presente documento. Así, en algunas formas de realización, las composiciones que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la presente invención es una composición de limpieza de superficies duras tal como las descritas en las patentes de Estados Unidos N° 6.610.642, 6.376.450 y 6.376.450.

En otras formas de realización adicionales, la presente invención proporciona composiciones de lavado de vajilla que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica proporcionada en el presente documento. Así, en algunas formas de realización, las composiciones que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la presente invención son composiciones de limpieza de superficies duras tales como las de las patentes de Estados Unidos N° 6.610.642 y 6.376.450. En otras formas de realización alternativas más, la presente invención proporciona composiciones de lavado de vajilla que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica proporcionada en el presente documento. En algunas otras formas de realización, las composiciones que comprenden al menos una variante de enzima lipolítica de la presente invención comprenden composiciones de cuidado bucal tales como las de las patentes de Estados Unidos N° 6.376.450 y 6.376.450. Las formulaciones y descripciones de los compuestos y los materiales auxiliares de limpieza contenidos en las patentes de Estados Unidos mencionadas anteriormente N°

6.376.450, 6.605.458, 6.605.458 y 6.610.642, se pueden utilizar con las variantes de enzimas lipolíticas proporcionadas en el presente documento.

Las composiciones de limpieza de la presente invención se formulan en cualquier forma adecuada y se preparan mediante cualquier proceso seleccionado por el formulador, describiéndose ejemplos no limitantes de ello en las patentes de Estados Unidos N° N° 5.879.584, 5.691.297, 5.574.005, 5.569.645, 5.565.422, 5.516.448, 5.489.392 y 5.486.303. Cuando se desea una composición de limpieza con un pH bajo, el pH de dicha composición se ajusta mediante la adición de un material tal como monoetanolamina o un material ácido tal como HCl.

Aunque no son esenciales a los efectos de la presente invención, los auxiliares ilustrados de forma no limitante en lo sucesivo son adecuados para su uso en las composiciones de limpieza instantánea. En algunas formas de realización, estos auxiliares se incorporan, por ejemplo, para potenciar el rendimiento de limpieza o para contribuir al mismo, para el tratamiento del sustrato que se va a limpiar o para modificar la apariencia de la composición de limpieza, como es el caso de perfumes, colorantes, tintes o similares. Se entiende que dichos auxiliares son adicionales a las variantes de enzimas lipolíticas de la presente invención. La naturaleza concreta de estos componentes adicionales, así como los niveles de incorporación de los mismos, dependerán de la forma física de la composición y de la naturaleza de la operación de limpieza para la que se va a utilizar. Los materiales auxiliares adecuados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos, coadyuvantes de lavado, agentes quelantes, agentes inhibidores de la transferencia de tintes, coadyuvantes de deposición, dispersantes, enzimas adicionales y estabilizadores enzimáticos, materiales catalíticos, activadores de blanqueo, potenciadores de blanqueo, peróxido de hidrógeno, fuentes de peróxido de hidrógeno, perácidos preformados, agentes dispersantes poliméricos, agentes de eliminación de la suciedad de arcilla/anti-redeposición, blanqueadores, supresores de espumas de lavado, tintes, perfumes, agentes elastificantes de la estructura, suavizantes de tejidos, vehículos, hidrótrofos, coadyuvantes de procesamiento y/o pigmentos. Además de en la divulgación que se presenta más adelante, pueden encontrarse ejemplos adecuados de dichos otros auxiliares y niveles de uso en las patentes de Estados Unidos N° 5.576.282, 6.306.812 y 6.326.348. Los ingredientes auxiliares mencionados con anterioridad pueden constituir el resto de las composiciones de limpieza de la presente invención.

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza según la presente invención comprenden al menos un tensioactivo y/o un sistema tensioactivo, en las que el tensioactivo se selecciona de entre tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros, tensioactivos iónicos dipolares, tensioactivos no iónicos semipolares y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización de composición de limpieza con un pH bajo (por ejemplo, composiciones que presentan un pH neto de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5), la composición no contiene normalmente sulfato de alquilo etoxilado, ya que se cree que dicho tensioactivo puede hidrolizarse por el contenido ácido de dichas composiciones. En algunas formas de realización, el tensioactivo está presente a un nivel de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 60%, mientras que, en formas de realización alternativas, el nivel es de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, mientras que, en otras formas de realización adicionales, el nivel es de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40% en peso de la composición de limpieza.

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden uno o varios coadyuvantes de lavado o sistemas coadyuvantes de lavado detergentes. En algunas formas de realización que incorporan al menos un coadyuvante de lavado, las composiciones de limpieza comprenden al menos aproximadamente el 1%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 60%, o incluso de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40% de coadyuvante de lavado en peso de la composición de limpieza. Los coadyuvantes de lavado incluyen, pero sin limitación, sales de polifosfatos de metales alcalinos, amonio y alcanolamónio; silicatos metálicos alcalinos, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, aluminosilicatos, compuestos de policarboxilato, eter-hidroxipolicarboxilatos, copolímeros de anhídrido maleico con etileno o vinilmetiléter, ácido 1, 3, 5-trihidroxibenceno-2, 4, 6-trisulfónico y ácido carboximetiloxisuccínico, las diversas sales de metal alcalino, las sales de amonio y de amonio sustituido de ácidos poliácéticos tales como ácido etilendiaminotetraacético y ácido nitrilotriacético, así como policarboxilatos tales como ácido melítico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido oxidisuccínico, ácido polimaleico, ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico, ácido carboximetiloxisuccínico y sales solubles de los mismos. De hecho, se contempla que se podrá utilizar cualquier coadyuvante de lavado adecuado en diversas formas de realización de la presente invención.

En algunas formas de realización, los coadyuvantes de lavado forman complejos hidrosolubles de iones de dureza (por ejemplo, coadyuvantes de lavado secuestrantes), tales como citratos y polifosfatos (por ejemplo, tripolifosfato de sodio y tripolifosfato de sodio hexahidratado, tripolifosfato de potasio, y tripolifosfato mixto de sodio y potasio, etc.). Se contempla que se podrá utilizar cualquier coadyuvante de lavado adecuado en la presente invención, incluidos los que se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, el documento EP 2100949).

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención contienen al menos un agente quelante. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes quelantes de cobre, hierro y/o manganeso y mezclas de los mismos. En formas de realización en las que se utiliza al menos un agente quelante, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% o incluso de aproximadamente el 3,0% a aproximadamente el 10% de agente quelante en peso de la composición de limpieza en cuestión.

En algunas otras formas de realización adicionales, las composiciones de limpieza proporcionadas en el presente documento contienen al menos un coadyuvante de deposición. Los coadyuvantes de deposición adecuados incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol, polipropilenglicol, policarboxilato, polímeros de liberación de suciedad tales como poli(ácido tereftálico), arcillas tales como caolinita, montmorillonita, atapulgita, illita, bentonita, halloysita y mezclas de los mismos.

Tal como se indica en el presente documento, en algunas formas de realización, los agentes anti-redeposición se pueden utilizar en algunas formas de realización de la presente invención. En algunas formas de realización, se utilizan tensioactivos no iónicos. Por ejemplo, en formas de realización de lavado de vajilla automático, se pueden utilizar tensioactivos no iónicos para fines de modificación de superficies, en particular para laminado, para evitar la formación de películas y manchas y para mejorar el brillo. Estos tensioactivos no iónicos también se utilizan para prevenir la redeposición de suciedad. En algunas formas de realización, el agente anti-redeposición es un tensioactivo no iónico tal como se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, el documento EP 2100 949).

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención incluyen uno o más agentes inhibidores de transferencia de tinte. Los agentes inhibidores de transferencia de tinte poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, polímeros de polivinilpirrolidona, polímeros de N-óxido de poliamina, copolímeros de N-vinilpirrolidona y N-vinilimidazol, poliviniloxazolidonas y polivinilimidazoles o mezclas de los mismos. En formas de realización en las que se utiliza al menos un agente inhibidor de transferencia de tintes, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5%, o incluso de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3% en peso de la composición de limpieza.

En algunas formas de realización, se incluyen silicatos en las composiciones de la presente invención. En algunas de dichas formas de realización, se utilizan silicatos de sodio (por ejemplo, disilicato de sodio, metasilicato de sodio y filosilicatos cristalinos). En algunas formas de realización, los silicatos están presentes en un nivel de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%. En algunas formas de realización, los silicatos están presentes en un nivel de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15% en peso de la composición.

En algunas otras formas de realización adicionales, las composiciones de limpieza de la presente invención también contienen dispersantes. Los materiales orgánicos hidrosolubles adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos homopoliméricos o copoliméricos o sus sales, en los que el ácido policarboxílico comprende al menos dos radicales carboxilo separados entre sí por no más de dos átomos de carbono.

En algunas formas de realización adicionales, las enzimas utilizadas en las composiciones de limpieza se estabilizan mediante cualquier técnica adecuada. En algunas formas de realización, las enzimas empleadas en el presente documento se estabilizan mediante la presencia de fuentes hidrosolubles de iones calcio y/o magnesio en las composiciones acabadas que aportan dichos iones a las enzimas. En algunas formas de realización, los estabilizadores enzimáticos incluyen oligosacáridos, polisacáridos y sales metálicas divalentes inorgánicas, incluidos metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio. Se contempla que se utilicen diversas técnicas para la estabilización de enzimas en la presente invención. Por ejemplo, en algunas formas de realización, las enzimas empleadas en el presente documento se estabilizan mediante la presencia de fuentes hidrosolubles de iones zinc (II), calcio (II) y/o magnesio (II) en las composiciones acabadas que aportan dichos iones a las enzimas, así como otros iones metálicos (por ejemplo, bario (II), escandio (II), hierro (II), manganeso (II), aluminio (III), estaño (II), cobalto (II), cobre (II), níquel (II) y oxovanadio (IV)). También se utilizan cloruros y sulfatos en algunas formas de realización de la presente invención. En la técnica se conocen ejemplos de oligosacáridos y polisacáridos adecuados (por ejemplo, dextrinas) (véase, por ejemplo, el documento WO 07/145964). En algunas formas de realización, también se utilizan inhibidores reversibles de enzimas lipolíticas, tales como compuestos que contienen boro (por ejemplo, borato, ácido 4-formil-fenil-borónico) y/o se puede utilizar un aldehído tripeptídico para mejorar adicionalmente la estabilidad, según se prefiera.

En algunas formas de realización, están presentes blanqueadores, activadores de blanqueo y/o catalizadores de blanqueo en las composiciones de la presente invención. En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden compuesto(s) blanqueador(es) inorgánico(s) y/u orgánico(s). Los blanqueadores inorgánicos incluyen, pero sin limitación, sales perhidratadas (por ejemplo, sales de perborato, percarbonato, perfosfato, persulfato y persilicato). En algunas formas de realización, las sales perhidratadas inorgánicas son sales de metales alcalinos. En algunas formas de realización, se incluyen sales perhidratadas inorgánicas en forma del sólido cristalino, sin protección adicional, aunque, en algunas otras formas de realización, la sal se encuentra recubierta. En la presente invención, se puede utilizar cualquier sal adecuada que se conozca en la técnica (véase, por ejemplo, el documento EP 2100949).

En algunas formas de realización, se utilizan activadores de blanqueo en las composiciones de la presente invención. Los activadores de blanqueo son normalmente precursores de perácidos orgánicos que potencian la acción blanqueadora durante la limpieza a temperaturas de 60 °C e inferiores. Los activadores de blanqueo adecuados para su uso según el presente documento incluyen compuestos que, en condiciones de perhidrólisis, proporcionan ácidos

peroxicarboxílicos alifáticos que poseen preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, en particular de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono y/u, opcionalmente, ácido perbenzoico sustituido. En la técnica se conocen activadores de blanqueo adicionales que se pueden utilizar en la presente invención (véase, por ejemplo, el documento EP 2 100 949).

Además, en algunas formas de realización y, según se describe adicionalmente en el presente documento, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden, además, al menos un catalizador de blanqueo. En algunas formas de realización, se utilizan el triazaciclonoano de manganeso y otros complejos relacionados, así como complejos de cobalto, cobre, manganeso y hierro. Se pueden utilizar catalizadores de blanqueo adicionales en la presente invención (véanse, por ejemplo, los documentos US 4.246.612, 5.227.084, 4.810.410, WO 99/06521 y EP 2100949).

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención contienen uno o más complejos metálicos catalíticos. En algunas formas de realización, se utiliza un catalizador de blanqueo que contiene metal. En algunas formas de realización, el catalizador de blanqueo metálico comprende un sistema catalizador que comprende un catión de metal de transición con actividad catalítica de blanqueo definida (por ejemplo, cationes de cobre, hierro, titanio, rutenio, tungsteno, molibdeno o manganeso), un catión de metal auxiliar que presenta una actividad catalítica de blanqueo mínima o nula (por ejemplo, cationes de zinc o de aluminio) y un secuestrante que presenta unas constantes de estabilidad definidas para los cationes metálicos catalíticos y auxiliares, en particular ácido etilendiaminotetraacético, etilendiaminotetra(ácido metileno-fosfónico) y sales hidrosolubles de los mismos (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.430.243). En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención se catalizan por medio de un compuesto de manganeso. Dichos compuestos y niveles de uso son ampliamente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.576.282). En formas de realización adicionales, en las composiciones de limpieza de la presente invención se utilizan catalizadores de blanqueo de cobalto. En la técnica, se conocen diversos catalizadores de blanqueo de cobalto (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.597.936 y 5.595.967), y se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos.

En algunas formas de realización adicionales, las composiciones de limpieza de la presente invención incluyen un complejo de metal de transición de un ligando macropolicíclico rígido (MRL). A modo práctico, y no a modo de limitación, en algunas formas de realización, las composiciones y procesos de limpieza proporcionados en la presente invención se ajustan para proporcionar del orden de al menos una parte por cien millones de la especie de MRL activa en el medio de lavado acuoso y, en algunas formas de realización, proporcionan de aproximadamente 0,005 ppm a aproximadamente 25 ppm, de forma más preferida de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm y, de la forma más preferida de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm del MRL en el agua de lavado.

En algunas formas de realización, los metales de transición en el catalizador de blanqueo instantáneo de metal de transición incluyen, pero sin limitación, manganeso, hierro y cromo. Los MRL también incluyen, pero sin limitación, ligandos ultrarrígidos especiales que están puenteados de forma cruzada (por ejemplo, 5,12-dietil-1,5,8,12-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano). Los MRL de metales de transición adecuados se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, el documento WO 2000/32601, y la patente de Estados Unidos N° 6.225.464).

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden agentes para el cuidado de metales. Los agentes para el cuidado de metales se pueden utilizar para prevenir y/o reducir la pérdida de lustre, la corrosión y/o la oxidación de los metales, incluidos el aluminio, el acero inoxidable y metales no ferrosos (por ejemplo, plata y cobre). Los agentes adecuados para el cuidado de metales incluyen los descritos en los documentos EP 2100949, WO 9426860 y WO 94/26859. En algunas formas de realización, el agente para el cuidado de metales es una sal de zinc. En algunas formas de realización adicionales, las composiciones de limpieza de la presente invención comprenden de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso de uno o más agentes para el cuidado de metales.

Tal como se ha indicado anteriormente, las composiciones de limpieza de la presente invención se formulan en cualquier forma adecuada y se preparan mediante cualquier proceso seleccionado por el formulador, describiéndose ejemplos no limitantes de ello en las patentes de Estados Unidos N° 5.879.584, 5.691.297, 5.574.005, 5.569.645, 5.516.448, 5.489.392 y 5.486.303. En algunas formas de realización en las que se desea una composición de limpieza con un pH bajo, el pH de dicha composición se ajusta mediante la adición de un material ácido tal como HCl.

Las composiciones de limpieza divulgadas en el presente documento son de utilidad en la limpieza de un sitio (por ejemplo, una superficie, un artículo, una vajilla o un tejido). Normalmente, al menos una parte del sitio se pone en contacto con una forma de realización de la presente composición de limpieza, en su forma pura o diluida en agua de lavado y, a continuación, el sitio opcionalmente se lava y/o se enjuaga. A efectos de la presente invención, el "lavado" incluye, pero sin limitación, frotado y agitación mecánica. En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza normalmente se usan en concentraciones de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 15.000 ppm en solución. Cuando el disolvente de lavado es agua, la temperatura del agua normalmente varía de aproximadamente 5

°C a aproximadamente 90 °C y, cuando el sitio comprende un tejido, la relación en masa de agua a tejido es normalmente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1.

Composiciones para limpieza

5 Un aspecto de las presentes composiciones y procedimientos es una composición de limpieza que incluye una enzima lipolítica como componente. Puede utilizarse un polipéptido de enzima lipolítica como componente en composiciones detergentes para el lavado de manos, el lavado de ropa, el lavado de vajilla y para otras limpiezas de superficies duras.

10 En determinadas formas de realización, se incorpora una enzima lipolítica en detergentes en una concentración igual o casi igual a la utilizada convencionalmente para la enzima lipolítica en detergentes. Por ejemplo, puede añadirse un polipéptido de enzima lipolítica en una cantidad correspondiente a 0,00001 - 1 mg (calculada como proteína enzimática pura) de enzima lipolítica por litro de agua de lavado/de lavado de vajilla. En el presente documento, se ofrecen formulaciones de ejemplo, tal como se ejemplifican a continuación:

15 Un polipéptido de enzima lipolítica puede ser un componente de una composición detergente, como única enzima o con otras enzimas, incluidas otras enzimas amilolíticas. Como tal, puede incluirse en la composición detergente en forma de granulado que no produzca polvo, de líquido estabilizado o de enzima protegida. Los granulados que no producen polvo pueden producirse, por ejemplo, tal como se divulga en las patentes de Estados Unidos N° 4.106.991 y 4.661.452 y, opcionalmente, pueden recubrirse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Algunos ejemplos de materiales de recubrimiento cerosos son los productos de poli(óxido de etileno) (polietilenglicol, PEG) con pesos molares medios de 1000 a 20.000, nonilfenoles etoxilados que presentan de 16 a 50 unidades de óxido de etileno, alcoholes grasos etoxilados en los que el alcohol contiene de 12 a 20 átomos de carbono y en los que están presentes de 15 a 80 unidades de óxido de etileno, los alcoholes grasos, ácidos grasos y mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Algunos ejemplos de materiales de recubrimiento de formación de película adecuados para su aplicación mediante técnicas de lecho fluidizado se proporcionan, por ejemplo, en el documento GB 1483591. Las preparaciones enzimáticas líquidas pueden, por ejemplo, estabilizarse mediante la adición de un poliol, tal como propilenglicol, un azúcar o un alcohol de azúcar, ácido láctico o ácido bórico, según los procedimientos establecidos. En la técnica, se conocen otros estabilizadores enzimáticos. Pueden prepararse enzimas protegidas según el procedimiento divulgado, por ejemplo, en el documento EP 238216. Los polioles se han reconocido desde hace mucho tiempo como estabilizadores de proteínas y como mejoradores de la solubilidad de proteínas.

La composición detergente puede encontrarse en cualquier forma útil; por ejemplo, en forma de polvos, gránulos, pastas o en forma líquida. Un detergente líquido puede ser acuoso y contener, normalmente, hasta aproximadamente el 70% de agua y del 0% al 30% de disolvente orgánico. También puede encontrarse en forma de tipo de gel compacto que contiene solo aproximadamente el 30% de agua.

La composición detergente comprende uno o varios tensioactivos, y cada uno de los cuales puede ser aniónico, no iónico, catiónico o iónico dipolar. El detergente contendrá, normalmente, del 0% a aproximadamente el 50% de tensioactivo aniónico, tal como alquilbencenosulfonato lineal (LAS); α -olefinasulfonato (AOS); alquilsulfato (sulfato de alcoholes grasos) (AS); etoxisulfato de alcohol (AEOS o AES); alcanosulfonatos secundarios (SAS); ésteres metílicos de ácidos grasos α -sulfonados; ácido alquil- o alquenil-succínico; o jabón. La composición puede contener, además, del 0% al 40% de tensioactivos no iónicos, tales como etoxilato de alcohol (AEO o AE), etoxilatos de alcohol carboxilado, etoxilato de nonilfenol, alquilpoliglucósidos, óxido de alquil-dimetil-amina, monoetanolamida de ácidos grasos etoxilados, monoetanolamida de ácidos grasos o polihidroxi-alquil-amidas de ácidos grasos (tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO 92/06154).

La composición detergente puede, adicionalmente, comprender una o varias enzimas adicionales, tales como proteasas, otra enzima amilolítica, cutinasa, lipasa, celulasa, pectato liasa, perhidrolasa, xilanasa, peroxidasa y/o lacasa en cualquier combinación.

El detergente puede contener de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 65% de un coadyuvante de lavado detergente o agente complejante, tal como zeolita, difosfato, trifosfato, fosfonato, citrato, ácido nitrilotriacético (NTA), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTMPA), ácido alquil- o alquenil-succínico, silicatos solubles o silicatos estratificados (por ejemplo, SKS-6 de Hoechst). El detergente también puede no contener coadyuvante de lavado, es decir, estar esencialmente desprovisto de coadyuvante de lavado detergente. Las enzimas pueden utilizarse en cualquier composición compatible con la estabilidad de la enzima. Las enzimas, en general, pueden protegerse contra componentes perjudiciales por medio de formas de encapsulación conocidas; por ejemplo, mediante granulación o secuestro en hidrogeles. Las enzimas y, específicamente, las enzimas lipolíticas, con o sin dominios de unión a almidón, pueden utilizarse en una diversidad de composiciones, incluidas aplicaciones de lavado de ropa y de vajilla, limpiadores de superficies, así como en composiciones para la producción de etanol a partir de almidón o biomasa.

El detergente puede comprender uno o más polímeros. Los ejemplos incluyen carboximetilcelulosa (CMC), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), policarboxilatos tales como poliacrilatos, copolímeros de ácido maleico/acrílico y copolímeros de metacrilato de laurilo/ácido acrílico.

El detergente puede contener un sistema de blanqueo, que puede comprender una fuente de H_2O_2 , tal como perborato o percarbonato, que puede combinarse con un activador de blanqueo formador de perácido, tal como tetraacetilètilenodiamina (TAED) o nonanoiloxibencenosulfonato (NOBS). Alternativamente, el sistema de blanqueo puede comprender peroxiácidos (por ejemplo, los peroxiácidos de tipo amida, imida o sulfona). El sistema de blanqueo puede ser también un sistema de blanqueo enzimático, por ejemplo, perhidrolasa, tal como el descrito en la solicitud internacional PCT N° WO 2005/056783.

Las enzimas de la composición detergente pueden estabilizarse mediante la utilización de agentes estabilizantes convencionales; por ejemplo, un poliol tal como propilenglicol o glicerol; un azúcar o un alcohol de azúcar; ácido láctico; ácido bórico o un derivado de ácido bórico, tal como, por ejemplo, un éster de borato aromático; y la composición puede formularse como se describe en, por ejemplo, los documentos WO 92/19709 y WO 92/19708.

El detergente también puede contener otros ingredientes de detergente convencionales, tales como, por ejemplo, suavizantes de tejido, incluidos arcillas, potenciadores de la espuma, supresores de espuma de lavado, agentes anticorrosión, agentes de suspensión de suciedad, agentes anti-redeposición de la suciedad, tintes, bactericidas, inhibidores del deslustre, abrillantadores ópticos o perfumes.

El pH (medido en solución acuosa con una concentración de uso) es normalmente neutro o alcalino; por ejemplo, un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 11,0.

A continuación, se describen formas particulares de composiciones detergentes para la inclusión de la enzima α -lipolítica presente. Muchas de estas composiciones pueden proporcionarse en formato de dosificación unitaria para una mayor facilidad de uso. Algunas formulaciones y envases de dosificación unitaria se describen en, por ejemplo, los documentos US20090209445A1, US20100081598A1, US7001878B2, EP1504994B1, WO2001085888A2, WO2003089562A1, WO2009098659A1, WO2009098660A1, WO2009112992A1, WO2009124160A1, WO2009152031A1, WO2010059483A1, WO2010088112A1, WO2010090915A1, WO2010135238A1, WO2011094687A1, WO2011094690A1, WO2011127102A1, WO2011163428A1, WO2008000567A1, WO2006045391A1, WO2006007911A1, WO2012027404A1, EP1740690B1, WO2012059336A1, US6730646B1, WO2008087426A1, WO2010116139A1 y WO2012104613A1.

Composición detergente para ropa líquida de gran potencia (HDL)

Algunas composiciones detergentes para ropa HDL de ejemplo incluyen un tensioactivo detergente (10% - 40% peso/peso), incluidos un tensioactivo detergente aniónico (seleccionado de un grupo de alquilsulfatos, alquilsulfonatos, alquilsulfato alcoxilado, alquilfosfatos, alquilfosfonatos, alquilcarboxilatos, de cadena lineal o ramificada o aleatoria, sustituidos o no sustituidos, y/o mezclas de los mismos); y, opcionalmente, un tensioactivo no iónico (seleccionado de un grupo de alcohol alcoxilado de alquilo de cadena lineal o ramificada o aleatoria, sustituido o no sustituido, por ejemplo, un alcohol etoxilado de alquilo C_8 - C_{18} y/o alcoxilatos de alquilfenol C_6 - C_{12}), en las que la relación de peso de tensioactivo detergente aniónico (con un índice hidrófilo (HLC) de 6,0 a 9) a tensioactivo detergente no iónico es superior a 1: 1. Los tensioactivos detergentes adecuados también incluyen tensioactivos detergentes catiónicos (seleccionados de un grupo de compuestos de alquilpiridinio, compuestos de alquilamonio cuaternario, compuestos de alquilfosfonio cuaternario, compuestos de alquilsulfonio ternario y/o mezclas de los mismos); tensioactivos detergentes anfotéricos y/o iónicos dipolares (seleccionados de un grupo de sulfobetáinas de alcanolamina); tensioactivos anfotéricos; tensioactivos no iónicos semipolares y mezclas de los mismos.

Opcionalmente, la composición puede incluir un polímero potenciador de la tensioactividad que consiste en polímeros desengrasantes alcoxilados anfífilos (seleccionados de un grupo de polímeros alcoxilados que poseen propiedades hidrófilas e hidrófobas ramificadas, tales como polialquileniminas alcoxiladas en el intervalo del 0,05% en peso - 10% en peso) y/o polímeros de injerto aleatorio (que normalmente comprenden una cadena principal hidrófila que comprende monómeros seleccionados del grupo que consiste en: ácidos carboxílicos insaturados C_1 - C_6 , éteres, alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres, unidades de azúcar, unidades alcoxi, anhídrido maleico, polialcoholes saturados tales como glicerol, y mezclas de los mismos; y cadena(s) lateral(es) hidrófoba(s) seleccionada(s) del grupo que consiste en: grupo alquilo C_4 - C_{25} , polipropileno, polibutileno, éster vinílico de un ácido monocarboxílico C_1 - C_6 saturado, éster alquílico C_1 - C_6 de ácido acrílico o metacrílico, y mezclas de los mismos).

La composición puede incluir polímeros adicionales, como polímeros de liberación de suciedad (incluidos poliésteres con extremos encapsulados aniónicamente, por ejemplo SRP1, polímeros que comprenden al menos una unidad monomérica seleccionada de entre sacárido, ácido dicarboxílico, poliol y combinaciones de los mismos, en configuración aleatoria o en bloque, polímeros a base de tereftalato de etileno y copolímeros de los mismos en una configuración aleatoria o en bloque, por ejemplo Repel-o-tex SF, SF-2 y SRP6, Texcare SRA100, SRA300, SRN100, SRN170, SRN240, SRN300 y SRN325, Marloquest SL), polímeros anti-redeposición (del 0,1% en peso al 10% en peso, incluidos polímeros de carboxilato, tales como polímeros que comprenden al menos un monómero seleccionado de entre ácido acrílico, ácido maleico (o anhídrido maleico), ácido fumárico, ácido itacónico, ácido aconítico, ácido mesacónico, ácido citracónico, ácido metilmalónico, y cualquier mezcla de los mismos, homopolímero de vinilpirrolidona, y/o polietilenglicol, peso molecular en el intervalo de 500 a 100.000 Da); polímero celulósico (incluidos

aquellos seleccionados de entre alquilcelulosa, alquil-alcoxilalquilcelulosa, carboxialquilcelulosa, alquil-carboxialquilcelulosa, cuyos ejemplos incluyen carboximetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilcarboximetilcelulosa, y mezclas de las mismas) y carboxilato polimérico (tal como copolímero aleatorio de maleato/acrilato u homopolímero de poli(acrilato)).

La composición puede incluir, además, ácido graso saturado o insaturado; por ejemplo, ácido graso C₁₂-C₂₄ saturado o insaturado (del 0% en peso al 10% en peso); coadyuvantes de deposición (cuyos ejemplos incluyen polisacáridos; por ejemplo, polímeros celulósicos, haluros de poli(dialil-dimetil-amonio) (DADMAC), y copolímeros de DAD MAC con vinilpirrolidona, acrilamidas, imidazoles, haluros de imidazolinio, y mezclas de los mismos, en configuración aleatoria o en bloque, goma guar catiónica, celulosa catiónica tal como hidroxietilcelulosa catiónica, almidón catiónico, poliacrilamidas catiónicas, y mezclas de los mismos.

La composición también puede incluir agentes inhibidores de transferencia de tintes, cuyos ejemplos incluyen ftalocianina de manganeso, peroxidasas, polímeros de polivinilpirrolidona, polímeros de N-óxido de poliamina, copolímeros de N-vinilpirrolidona y N-vinilimidazol, poliviniloxazolidonas y polivinilimidazoles y/o mezclas de los mismos; agentes quelantes, ejemplos de los cuales incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminopentametilfosfónico (DTPMP), ácido hidroxietano-difosfónico (HEDP), ácido etilendiamino-N,N'-disuccínico (EDDS), ácido metilglucindiacético (MGDA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido propilendiaminotetraacético (PDTA), N-óxido de 2-hidroxipiridina (HPNO), o ácido metilglucindiacético (MGDA), ácido glutámico N,N-ácido diacético (sal tetrasódica de N,N-ácido dicarboximetilo ácido glutámico) (GLDA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido 4,5-dihidroxi-m-bencenodisulfónico, ácido cítrico y cualquier sal de los mismos, ácido N-hidroxietilendiaminotriacético (HEDTA), ácido trietilentetraminohexaacético (TTHA), ácido N-hidroxietiliminodiacético (HEIDA), dihidroxietilglicina (DHEG), ácido etilendiaminotetrapropiónico (EDTP), y derivados de los mismos.

La composición puede incluir también enzimas (por lo general, de aproximadamente el 0,01% en peso de enzima activa al 0,03% en peso de enzima activa), seleccionadas de entre proteasas, amilasas, lipasas, celulasas, colina oxidasas, peroxidasas/oxidasas, pectato liasas, mananasas, cutinasas, lacasas, fosfolipasas, lisofosfolipasas, aciltransferasas, perhidrolasas, arilesterasas, y cualquier mezcla de las mismas. La composición puede incluir un estabilizador enzimático (cuyos ejemplos incluyen polioles tales como propilenglicol o glicerol, azúcar o alcohol de azúcar, ácido láctico, inhibidor reversible de proteasas, ácido bórico, o un derivado de ácido bórico, por ejemplo, un éster de borato aromático, o un derivado de ácido fenilborónico, tal como ácido 4-formilfenilborónico).

La composición, opcionalmente, incluye supresores de espumas de lavado a base de silicona o de ácido graso; tintes matizadores, cationes de calcio y de magnesio, ingredientes de señalización visual, antiespumante (del 0,001% en peso a aproximadamente el 4,0% en peso) y/o estructurante/espesante (del 0,01% en peso al 5% en peso, seleccionado del grupo que consiste en diglicéridos y triglicéridos, diestearato de etilenglicol, celulosa microcristalina, materiales a base de celulosa, celulosa microfibrilada, biopolímeros, goma xantana, goma gellan y mezclas de los mismos).

La composición se puede encontrar en cualquier forma líquida, por ejemplo, una forma de líquido o en gel, o cualquier combinación de las mismas. La composición puede encontrarse en cualquier forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una bolsa.

Composición detergente para ropa seca/sólida de gran potencia (HDD)

Algunas composiciones detergentes para ropa HDD de ejemplo incluyen un tensioactivo detergente, incluidos tensioactivos detergentes aniónicos (por ejemplo, alquilsulfatos, alquilsulfonatos, alquilsulfato alcoxlado, alquilsulfatos, alquilsulfonatos, alquilcarboxilatos sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal o ramificada o aleatoria, y/o mezclas de los mismos), tensioactivo detergente no iónico (por ejemplo, etoxilatos de alquilo C₈-C₁₈ y/o alcoxlidos de alquilfenol C₆-C₁₂) sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal o ramificada o aleatoria, tensioactivos detergentes catiónicos (por ejemplo, compuestos de alquilpiridinio, compuestos de alquilamonio cuaternario, compuestos de alquilsulfonio cuaternario, compuestos de alquilsulfonio ternario, y mezclas de los mismos), tensioactivos detergentes iónicos dipolares y/o anfóteros (por ejemplo, sulfobetaínas de alcanolamina), tensioactivos anfólicos, tensioactivos semipolares no iónicos, y mezclas de los mismos; coadyuvantes de lavado, incluidos coadyuvantes de lavado sin fosfato (por ejemplo, coadyuvantes de lavado de zeolita, ejemplos de los cuales incluyen zeolita A, zeolita X, zeolita P y zeolita MAP en el intervalo del 0% en peso a menos del 10% en peso), coadyuvantes de lavado de fosfato (por ejemplo, tripolifosfato de sodio en el intervalo del 0% en peso a menos del 10% en peso), ácido cítrico, sales de citrato y ácido nitrilotriacético, sal de silicato (por ejemplo, silicato de sodio o de potasio o metasilicato de sodio en el intervalo del 0% en peso a menos del 10% en peso, o silicato estratificado (SKS-6)); sal de carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio y/o bicarbonato de sodio en el intervalo del 0% en peso a menos del 80% en peso); y agentes de blanqueo, incluidos fotoblanqueadores (por ejemplo, ftalocianinas de zinc sulfonadas, ftalocianinas de aluminio sulfonadas, tintes de xanteno, y mezclas de los mismos), activadores de blanqueo hidrófobos o hidrófilos (por ejemplo, dodecanoil-oxibenceno-sulfonato, decanoil-oxibenceno-sulfonato, ácido decanoiloxibenzoico o sus sales, 3,5,5-trimetilhexano-oxibenceno-sulfonato, tetraacetilendiamina-TAED, nonanoiloxibenceno-sulfonato-NOBS, quats de nitrilo, y mezclas de los mismos), fuentes de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, sales inorgánicas de perhidrato, ejemplos de las

cuales incluyen sal de sodio monohidratada o tetrahidratada de perborato, percarbonato, persulfato, perfosfato o persilicato), perácidos preformados hidrófilos y/o hidrófobos (por ejemplo, ácidos y sales percarboxílicos, ácidos y sales percarbónicos, ácidos y sales perimídicos, ácidos y sales peroximonosulfúricos, y mezclas de los mismos), y/o catalizadores de blanqueo (por ejemplo, potenciadores de blanqueo de imina (cuyos ejemplos incluyen cationes y poliones de iminio), iones dipolares de iminio, aminas modificadas, óxidos de aminas modificadas, N-sulfonil-iminas, N-fosfonil-iminas, N-acil-iminas, dióxidos de tiadiazol, perfluoroiminas, cetonas de azúcar cíclico, y mezclas de los mismos, y catalizadores de blanqueo que contienen metal (por ejemplo, cationes de cobre, hierro, titanio, rutenio, tungsteno, molibdeno o manganeso, así como cationes de un metal auxiliar tal como zinc o aluminio y un secuestrante tal como ácido etilendiaminotetraacético, etilendiaminotetra(ácido metilfosfónico), y sales hidrosolubles de los mismos.

La composición puede incluir enzimas; por ejemplo, proteasas, amilasas, lipasas, celulasas, colina oxidasas, peroxidases/oxidasas, pectato liasas, mananasas, cutinasas, lacasas, fosfolipasas, lisofosfolipasas, aciltransferasa, perhidrolasa, arilesterasa, y cualquier mezcla de las mismas.

La composición puede incluir, opcionalmente, ingredientes de detergente adicionales, incluidas microcápsulas de perfume, composición de perfume encapsulada de almidón, agentes matificantes, polímeros adicionales que incluyen polímeros de integridad de tejidos y catiónicos, ingredientes bloqueadores de tintes, agentes suavizantes de tejidos, abrillantadores (por ejemplo, abrillantadores fluorescentes C.I.), agentes floculantes, agentes quelantes, poliaminas alcoxiladas, coadyuvantes de deposición de tejidos y/o ciclodextrina.

Composición detergente de lavado de vajilla automático (ADW)

Una composición detergente ADW de ejemplo incluye tensioactivos no iónicos, incluidos tensioactivos etoxilados no iónicos, tensioactivos de alcohol alcoxilado, alcoholes poli(oxialquilados) encapsulados en sus extremos con epoxi, o tensioactivos de óxido de amina presentes en cantidades del 0 al 10% en peso; coadyuvantes de lavado en el intervalo del 5-60% que incluyen coadyuvantes de lavado de fosfato (por ejemplo, monofosfatos, difosfatos, tripolifosfatos, otros polifosfatos oligoméricos, tripolifosfatos de sodio-STPP) y coadyuvantes de lavado sin fosfato (por ejemplo, compuestos a base de aminoácidos, incluidos ácido metilglicindiacético (MGDA) y sales y derivados del mismo, ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y sales y derivados del mismo, ácido iminodisuccínico (IDS) y sales y derivados del mismo, carboximetilnulina y sales y derivados de la misma, ácido nitrilotriacético (NTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido B-alaninodiacético (B-ADA) y sus sales, homopolímeros y copolímeros de ácidos policarboxílicos y sus sales parcialmente o completamente neutralizadas, ácidos policarboxílicos monoméricos y ácidos hidroxicarboxílicos y sus sales en el intervalo del 0,5% al 50% en peso; polímeros sulfonados/carboxilados en el intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 50% en peso para proporcionar estabilidad dimensional; coadyuvantes de secado en el intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% en peso (por ejemplo, poliésteres, especialmente poliésteres aniónicos, opcionalmente, junto con otros monómeros con entre 3 y 6 funcionalidades propicias para la policondensación, normalmente funcionalidades de ácido, alcohol o éster, compuestos o compuestos precursores de policarbonato-, poliuretano- y/o poliurea-poliorganosiloxano de los mismos, en particular del tipo urea y carbonato cíclico reactivo); silicatos en el intervalo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% en peso (incluidos silicatos de sodio o potasio, por ejemplo, disilicato de sodio, metasilicato de sodio y filosilicatos cristalinos); blanqueador inorgánico (por ejemplo, sales de perhidrato, tales como sales de perborato, percarbonato, perfosfato, persulfato y persilicato) y blanqueador orgánico (por ejemplo, peroxiácidos orgánicos, incluidos diacil- y tetraacil-peróxidos, especialmente ácido diperoxidodecanodioico, ácido diperoxitetradecanodioico, ácido diperoxihexadecanodioico); activadores de blanqueo (precursores orgánicos de perácido en el intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% en peso); catalizadores de blanqueo (por ejemplo, triazaciclonoano de manganeso y complejos relacionados, Co, Cu, Mn y Fe bispíridilamina y complejos relacionados, y acetato de pentamina de cobalto(III) y complejos relacionados); agentes de cuidado de metales en el intervalo de aproximadamente el 0,1% al 5% en peso (por ejemplo, benzotriazoles, sales y complejos de metales, y/o silicatos); enzimas en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 5,0 mg de enzima activa por gramo de composición detergente de lavado de vajilla automático (por ejemplo, proteasas, amilasas, lipasas, celulasas, colina oxidasas, peroxidases/oxidasas, pectato liasas, mananasas, cutinasas, lacasas, fosfolipasas, lisofosfolipasas, aciltransferasa, perhidrolasa, arilesterasa, y sus mezclas); y componentes estabilizadores de enzimas (por ejemplo, oligosacáridos, polisacáridos y sales inorgánicas de metales divalentes).

Composiciones detergentes adicionales

A continuación, en los párrafos numerados, se describen formulaciones detergentes de ejemplo adicionales a las que puede añadirse la presente enzima lipolítica.

- 1) Una composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 12%; etoxisulfato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₂₋₁₈, 1-2 óxido de etileno [EO]) o alquilsulfato (por ejemplo, C₁₆₋₁₈), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₄₋₁₅, 7 EO), de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 9%; carbonato sódico (por ejemplo, Na₂CO₃), de aproximadamente el 14% a aproximadamente el 20%; silicato soluble (por ejemplo,

Na₂O, 2SiO₂), de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6%; zeolita (por ejemplo, NaAlSiO₄), de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 22%; sulfato sódico (por ejemplo, Na₂SO₄), del 0% a aproximadamente el 6%; citrato sódico/ácido cítrico (por ejemplo, C₆H₅Na₃O₇/C₆H₈O₇), de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 15%; perborato sódico (por ejemplo, NaBO₃H₂O), de aproximadamente el 11% a aproximadamente el 18%; TAED, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6%; carboximetilcelulosa (CMC), del 0% al 2%; polímeros (por ejemplo, ácido maleico/acrílico, copolímero, PVP, PEG), el 0-3%; enzimas (calculado como enzima pura), el 0,0001-0,1% de proteína; e ingredientes secundarios (por ejemplo, supresores de espuma de lavado, perfumes, abrillantadores ópticos, fotoblanqueador), el 0-5%.

- 2) Una composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 11%; etoxisulfato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₂₋₁₈, 1-2 EO) o alquilsulfato (por ejemplo, C₁₆₋₁₈), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 3%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₄₋₁₅, 7 EO), de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 9%; carbonato sódico (por ejemplo, Na₂CO₃), de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 21%; silicato soluble (por ejemplo, Na₂O, 2SiO₂), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4%; zeolita (por ejemplo, NaAlSiO₄), de aproximadamente el 24% a aproximadamente el 34%; sulfato sódico (por ejemplo, Na₂SO₄), de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 10%; citrato sódico/ácido cítrico (por ejemplo, C₆H₅Na₃O₇/C₆H₈O₇), del 0% a aproximadamente el 15%; carboximetilcelulosa (CMC), del 0% a aproximadamente el 2%; polímeros (por ejemplo, copolímero de ácido maleico/acrílico, PVP, PEG), el 1-6%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; ingredientes secundarios (por ejemplo, supresores de espumas de lavado, perfume), el 0-5%.
- 3) Una composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 9%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₂₋₁₅, 7 EO), de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 14%; jabón como ácido graso (por ejemplo, ácido graso C₁₆₋₂₂), de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 3%; carbonato sódico (como Na₂CO₃), de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 17%; silicato soluble (por ejemplo, Na₂O, 2 SiO₂), de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 9%; zeolita (como NaAlSiO₄), de aproximadamente el 23% a aproximadamente el 33%; sulfato sódico (por ejemplo, Na₂SO₄), del 0% a aproximadamente el 4%; perborato sódico (por ejemplo, NaBO₃H₂O), de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 16%; TAED, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%; fosfonato (por ejemplo, EDTMPA), del 0% a aproximadamente el 1%; carboximetilcelulosa (CMC), del 0% a aproximadamente el 2%; polímeros (por ejemplo, copolímero de ácido maleico/acrílico, PVP, PEG), el 0-3%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; ingredientes secundarios (por ejemplo, supresores de espumas de lavado, perfume, abrillantador óptico), el 0-5%.
- 4) Una composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 12%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₂₋₁₅, 7 EO), de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 25%; carbonato sódico (como Na₂CO₃), de aproximadamente el 14% a aproximadamente el 22%; silicato soluble (por ejemplo, Na₂O, 2SiO₂), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%; zeolita (por ejemplo, NaAlSiO₄), de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35%; sulfato sódico (por ejemplo, Na₂SO₄), del 0% a aproximadamente el 10%; carboximetilcelulosa (CMC), del 0% a aproximadamente el 2%; polímeros (por ejemplo, copolímero de ácido maleico/acrílico, PVP, PEG), el 1-3%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, supresores de espumas de lavado, perfume), el 0-5%.
- 5) Una composición detergente líquida acuosa que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 21%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₂₋₁₅, 7 EO o alcohol C₁₂₋₁₅, 5 EO), de aproximadamente el 12% a aproximadamente el 18%; jabón como ácido graso (por ejemplo, ácido oleico), de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 13%; ácido alquenilsuccínico (C₁₂₋₁₄), del 0% a aproximadamente el 13%; aminoetanol, de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 18%; ácido cítrico, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%; fosfonato, del 0% a aproximadamente el 3%; polímeros (por ejemplo, PVP, PEG), del 0% a aproximadamente el 3%; borato (por ejemplo, B₄O₇), del 0% a aproximadamente el 2%; etanol, del 0% a aproximadamente el 3%; propilenglicol, de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 14%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, dispersantes, supresores de espuma de lavado, perfume, abrillantador óptico), el 0-5%.
- 6) Composición detergente líquida estructurada acuosa, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 21%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C₁₂₋₁₅, 7 EO, o alcohol C₁₂₋₁₅, 5 EO), el 3-9%; jabón como ácido graso (por ejemplo, ácido oleico), de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 10%; zeolita (como NaAlSiO₄), de aproximadamente el 14%

a aproximadamente el 22%; citrato potásico, de aproximadamente el 9% a aproximadamente el 18%; borato (por ejemplo, B_4O_7), del 0% a aproximadamente el 2%; carboximetilcelulosa (CMC), del 0% a aproximadamente el 2%; polímeros (por ejemplo, PEG, PVP), del 0% a aproximadamente el 3%; polímeros de anclaje, tales como, por ejemplo, copolímero de metacrilato de laurilo/ácido acrílico; proporción molar 25:1, Pm 3800), del 0% a aproximadamente el 3%; glicerol, del 0% a aproximadamente el 5%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, dispersantes, supresores de espuma de lavado, perfume, abrillantadores ópticos), el 0-5%.

7) Composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende sulfato de alcohol graso, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%; monoetanolamida de ácido graso etoxilado, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 9%; jabón como ácido graso, el 0-3%; carbonato sódico (por ejemplo, Na_2CO_3), de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%; silicato soluble (por ejemplo, Na_2O , $2SiO_2$), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4%; zeolita (por ejemplo, $NaAlSiO_4$), de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%; sulfato sódico (por ejemplo, Na_2SO_4), de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%; perborato sódico (por ejemplo, $NaBO_3H_2O$), de aproximadamente el 12% a aproximadamente el 18%; TAED, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 7%; polímeros (por ejemplo, copolímero de ácido maleico/acrílico, PEG), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, abrillantador óptico, supresores de espuma de lavado, perfume), el 0-5%.

8) Composición detergente formulada como granulado, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 14%; monoetanolamida de ácido graso etoxilado, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 11%; jabón como ácido graso, del 0% a aproximadamente el 3%; carbonato sódico (por ejemplo, Na_2CO_3), de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 10%; silicato soluble (Na_2O , $2SiO_2$), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4%; zeolita (por ejemplo, $NaAlSiO_4$), de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50%; sulfato sódico (por ejemplo, Na_2SO_4), de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 11%; citrato sódico (por ejemplo, $C_6H_5Na_3O_7$), de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 12%; polímeros (por ejemplo, PVP, copolímero de ácido maleico/acrílico, PEG), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, supresores de espuma de lavado, perfume), el 0-5%.

9) Una composición detergente formulada como granulado, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 12%; tensioactivo no iónico, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4%; jabón como ácido graso, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6%; carbonato sódico (por ejemplo, Na_2CO_3), de aproximadamente el 14% a aproximadamente el 22%; zeolita (por ejemplo, $NaAlSiO_4$), de aproximadamente el 18% a aproximadamente el 32%; sulfato sódico (por ejemplo, Na_2SO_4), de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20%; citrato sódico (por ejemplo, $C_6H_5Na_3O_7$), de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 8%; perborato sódico (por ejemplo, $NaBO_3H_2O$), de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 9%; activador de blanqueo (por ejemplo, NOBS o TAED), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%; carboximetilcelulosa (CMC), del 0% a aproximadamente el 2%; polímeros (por ejemplo, policarboxilato o PEG), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, abrillantador óptico, perfume), el 0-5%.

10) Composición detergente líquida acuosa, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 23%; etoxisulfato de alcohol (por ejemplo, alcohol C_{12-15} , 2-3 EO), de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 15%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C_{12-15} , 7 EO o alcohol C_{12-15} , 5 EO), de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 9%; jabón como ácido graso (por ejemplo, ácido láurico), del 0% a aproximadamente el 3%; aminoetanol, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%; citrato sódico, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%; hidrótopo (por ejemplo, toluenosulfonato sódico), de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6%; borato (por ejemplo, B_4O_7), del 0% a aproximadamente el 2%; carboximetilcelulosa, del 0% a aproximadamente el 1%; etanol, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 3%; propilenglicol, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 5%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, polímeros, dispersantes, perfume, abrillantadores ópticos), el 0-5%.

11) Composición detergente líquida acuosa, que comprende alquilbencenosulfonato lineal (calculado como ácido), de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 32%; etoxilato de alcohol (por ejemplo, alcohol C_{12-15} , 7 EO o alcohol C_{12-15} , 5 EO), el 6-12%; aminoetanol, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6%; ácido cítrico, de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 14%; borato (por ejemplo, B_4O_7), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 3%; polímero (por ejemplo, copolímero de ácido maleico/acrílico, polímeros de anclaje tales como, por ejemplo, copolímero de metacrilato de laurilo/ácido acrílico), del 0% a aproximadamente el 3%; glicerol, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 8%;

enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, hidrótropos, dispersantes, perfume, abrillantadores ópticos), el 0-5%.

12) Composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende tensioactivo aniónico (alquilbencenosulfonato lineal, alquilsulfato, α -olefinsulfonato, ésteres metílicos de ácidos grasos α -sulfonados, alcanosulfonatos, jabón), de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%; tensioactivo no iónico (por ejemplo, etoxilato de alcohol), de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%; carbonato sódico (por ejemplo, Na_2CO_3), de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 25%; silicatos solubles (por ejemplo, Na_2O , 2SiO_2), de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%; sulfato sódico (por ejemplo, Na_2SO_4), del 0% a aproximadamente el 5%; zeolita (NaAlSiO_4), de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 28%; perborato sódico (por ejemplo, $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), del 0% a aproximadamente el 20%; activador de blanqueo (TAED o NOBS), del 0% a aproximadamente el 5%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; ingredientes secundarios (por ejemplo, perfume, abrillantadores ópticos), el 0-3%.

13) Composiciones detergentes, tal como se han descrito en las composiciones 1)-12) anteriormente, en las que la totalidad o parte del alquilbencenosulfonato lineal se sustituye por alquilsulfato ($\text{C}_{12}\text{-C}_{18}$).

14) Composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende alquilsulfato ($\text{C}_{12}\text{-C}_{18}$), de aproximadamente el 9% a aproximadamente el 15%; etoxilato de alcohol, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 6%; polihidroxialquilamida de ácido graso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%; zeolita (por ejemplo, NaAlSiO_4), de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%; disilicato estratificado (por ejemplo, SK56 de Hoechst), de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%; carbonato sódico (por ejemplo, Na_2CO_3), de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12%; silicato soluble (por ejemplo, Na_2O , 2SiO_2), del 0% a aproximadamente el 6%; citrato sódico, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 8%; percarbonato sódico, de aproximadamente el 13% a aproximadamente el 22%; TAED, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 8%; polímeros (por ejemplo, policarboxilatos y PVP), del 0% a aproximadamente el 5%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, abrillantador óptico, fotoblanqueador, perfume, supresores de espuma de lavado), el 0-5%.

15) Composición detergente formulada como granulado que presenta una densidad aparente de al menos 600 g/l, que comprende alquilsulfato ($\text{C}_{12}\text{-C}_{18}$), de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 8%; etoxilato de alcohol, de aproximadamente el 11% a aproximadamente el 15%; jabón, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4%; zeolita MAP o zeolita A, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 45%; carbonato sódico (como Na_2CO_3), de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%; silicato sódico (por ejemplo, Na_2O , 2SiO_2), del 0% a aproximadamente el 4%; percarbonato sódico, de aproximadamente el 13% a aproximadamente el 22%; TAED, el 1-8%; carboximetilcelulosa (CMC), del 0% a aproximadamente el 3%; polímeros (por ejemplo, policarboxilatos y PVP), del 0% a aproximadamente el 3%; enzimas (calculado como proteína enzimática pura), el 0,0001-0,1%; e ingredientes secundarios (por ejemplo, abrillantador óptico, fosfonato, perfume), el 0-3%.

16) Formulaciones detergentes tal como se han descrito en 1)-15) anteriormente, que contienen un perácido estabilizado o encapsulado, como componente adicional o como sustituto de sistemas de blanqueo ya especificados.

17) Composiciones detergentes tal como se han descrito anteriormente en 1), 3), 7), 9) y 12), en las que el perborato se sustituye por percarbonato.

18) Composiciones detergentes tal como se han descrito anteriormente en 1), 3), 7), 9), 12), 14) y 15), que contienen adicionalmente un catalizador de manganeso. El catalizador de manganeso, por ejemplo, es uno de los compuestos descritos en "Efficient manganese catalysts for low-temperature bleaching," Nature 369: 637-639 (1994).

19) Composición detergente formulada como líquido detergente no acuoso, que comprende un tensioactivo no iónico líquido, tal como, por ejemplo, un alcohol primario lineal alcoxilado, un sistema coadyuvante de lavado (por ejemplo, fosfato), una(s) enzima(s) y álcali. El detergente puede comprender, además, tensioactivo aniónico y/o un sistema de blanqueo.

Tal como se ha indicado anteriormente, el presente polipéptido de enzima lipolítica puede incorporarse en una concentración empleada convencionalmente en detergentes. Actualmente, se contempla que, en la composición detergente, la enzima puede añadirse en una cantidad correspondiente a 0,00001-1,0 mg (calculado como proteína enzimática pura) de polipéptido de enzima lipolítica por litro de agua de lavado.

La composición detergente puede contener, además, otros ingredientes de detergente convencionales; por ejemplo, material defloculante, material de carga, depresores de espuma, agentes anticorrosión, agentes suspensores de

suciedad, agentes secuestrantes, agentes anti-redeposición de suciedad, agentes deshidratantes, tintes, bactericidas, fluorescentes, espesantes y perfumes.

La composición detergente puede formularse como una composición detergente para el lavado de ropa a mano (manual) o a máquina (automático), incluyendo una composición de aditivo para el lavado de ropa adecuada para el pretratamiento de tejidos manchados y una composición de suavizante de tejido añadida de enjuague, o formularse como una composición detergente para su uso en operaciones de limpieza domésticas generales de superficies duras, o formularse para operaciones de lavado de vajilla manual o automático.

Cualquiera de las composiciones de limpieza descritas en el presente documento puede incluir cualquier número de enzimas adicionales. En general, la(s) enzima(s) deberán ser compatibles con el detergente seleccionado (por ejemplo, con respecto al pH óptimo, la compatibilidad con otros ingredientes enzimáticos y no enzimáticos, entre otros) y la(s) enzima(s) deberá(n) estar presentes en cantidades eficaces. Las siguientes enzimas se proporcionan a modo de ejemplo.

Proteasas: Las proteasas adecuadas incluyen aquellas de origen animal, vegetal o microbiano. Se incluyen mutantes modificados químicamente o modificados genéticamente con proteína, así como proteínas procesadas de forma natural. La proteasa puede ser una serina proteasa o una metaloproteasa, una proteasa alcalina microbiana, una proteasa similar a la tripsina o una proteasa similar a la quimotripsina. Algunos ejemplos de proteasas alcalinas son las subtilisin, especialmente las derivadas de *Bacillus*, por ejemplo, subtilisina Novo, subtilisina Carlsberg, subtilisina 309, subtilisina 147 y subtilisina 168 (véase, por ejemplo, el documento WO 89/06279). Algunos ejemplos de proteasas similares a la tripsina son la tripsina (por ejemplo, de origen porcino o bovino) y las proteasas de *Fusarium* (véanse, por ejemplo, los documentos WO 89/06270 y WO 94/25583). Algunos ejemplos de proteasas útiles también incluyen, pero sin limitación, las variantes descritas en los documentos WO 92/19729, WO 98/20115, WO 98/20116, y WO 98/34946. Las enzimas proteasas disponibles comercialmente incluyen, pero sin limitación: ALCALASE®, SAVINASE®, PRIMASE™, DURALASE™, ESPERASE®, KANNASE™ y BLAZE™ (Novo Nordisk A/S y Novozymes A/S); MAXATASE®, MAXACAL™, MAXAPEM™, PROPERASE®, PURAFECT®, PURAFECT OXP™, FN2™ y FN3™ (Danisco US Inc.). Otras proteasas de ejemplo incluyen NprE de *Bacillus amyloliquifaciens* y ASP de la cepa 69B4 de *Cellulomonas sp.*

Lipasas: Las lipasas adecuadas incluyen aquellas de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen mutantes modificados químicamente, modificados proteolíticamente o modificados genéticamente con proteína. Algunos ejemplos de lipasas útiles incluyen, pero sin limitación, lipasas de *Humicola* (sinónimo *Thermomyces*), por ejemplo, de *H. lanuginosa* (*T. lanuginosus*) (véanse, por ejemplo, los documentos EP 258068 y EP 305216), de *H. insolens* (véase, por ejemplo, el documento WO96/13580); una lipasa de *Pseudomonas* (por ejemplo, de *P. alcaligenes* o *P. pseudoalcaligenes*); véase, por ejemplo, el documento EP 218272), *P. cepacia* (véase, por ejemplo, el documento EP 331 376), *P. stutzeri* (véase, por ejemplo, el documento GB 1,372,034), *P. fluorescens*, *Pseudomonas sp.* cepa SD 705 (véanse, por ejemplo, los documentos WO 95/06720 y WO 96/27002), *P. wisconsinensis* (véase, por ejemplo, el documento WO 96/12012); una lipasa de *Bacillus* (por ejemplo, de *B. subtilis*; véase, por ejemplo, Dartois et al. Biochemica et Biophysica Acta, 1131: 253-360 (1993)), *B. stearothermophilus* (véase, por ejemplo, el documento JP 64/744992) o *B. pumilus* (véase, por ejemplo, el documento WO 91/16422). Otras variantes de lipasas adicionales contempladas para su uso en las formulaciones incluyen las descritas, por ejemplo, en los documentos: WO 92/05249, WO 94/01541, WO 95/35381, WO 96/00292, WO 95/30744, WO 94/25578, WO 95/14783, WO 95/22615, WO 97/04079, WO 97/07202, EP 407225 y EP 260105. Algunas enzimas lipasas disponibles comercialmente incluyen LIPOLASE® y LIPOLASE ULTRA™ (Novo Nordisk A/S y Novozymes A/S).

Poliesterasas: En la composición pueden incluirse poliesterasas adecuadas, tales como las que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 01/34899, WO 01/14629 y US6933140.

Amilasas: Las composiciones pueden combinarse con otras amilasas, tal como la amilasa potenciada de no producción. Estas pueden incluir amilasas disponibles comercialmente, tales como, pero sin limitación, STAINZYME®, NATALASE®, DURAMYL®, TERMAMYL®, FUNGAMYL® y BAN™ (Novo Nordisk A/S y Novozymes A/S); RAPIDASE®, POWERASE® y PURASTAR® (de Danisco US Inc.).

Celulasas: Pueden añadirse celulasas a las composiciones. Las celulasas adecuadas incluyen aquellas de origen bacteriano o fúngico.. Se incluyen mutantes modificados químicamente o modificados genéticamente con proteína. Algunas celulasas adecuadas incluyen las celulasas de los géneros *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Humicola*, *Fusarium*, *Thielavia*, *Acremonium*, por ejemplo, las celulasas fúngicas producidas a partir de *Humicola insolens*, *Myceliophthora thermophila* y *Fusarium oxysporum*, divulgadas, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 4.435.307, 5.648.263, 5.691.178, 5.776.757 y el documento WO 89/09259. Las celulasas de ejemplo contempladas para su uso son las que presentan beneficios de cuidado del color para los tejidos. Algunos ejemplos de dichas celulasas son las celulasas descritas, por ejemplo, en los documentos EP 0495257, EP 0531372, WO 96/11262, WO 96/29397 y WO 98/08940. Otros ejemplos son variantes de celulasas, tales como las que se describen en los documentos WO 94/07998, WO 98/12307, WO 95/24471, PCT/DK98/00299, EP 531315 y las patentes de Estados Unidos N° 5.457.046, 5.686.593 y 5.763.254. Algunas celulasas disponibles comercialmente incluyen CELLUZYME® y

CAREZYME® (Novo Nordisk A/S y Novozymes A/S); CLAZINASEO® y PURADAX HA® (Danisco US Inc.); y KAC-500(B)TM (Kao Corporation).

Peroxidasas/Oxidasas: Las peroxidasas/oxidasas adecuadas contempladas para su uso en las composiciones se incluyen aquellas de origen bacteriano, vegetal o fúngico. Se incluyen mutantes modificados químicamente o modificados genéticamente con proteína. Algunos ejemplos de peroxidasas útiles incluyen las peroxidasas de *Coprinus*, por ejemplo, de *C. cinereus*, y sus variantes, tales como las que se describen en los documentos WO 93/24618, WO 95/10602 y WO 98/15257. Algunas peroxidasas disponibles comercialmente incluyen, por ejemplo, GUARDZYMETM (Novo Nordisk A/S y Novozymes A/S).

La composición detergente también puede comprender 2,6-β-D-fructano hidrolasa, que es eficaz para la eliminación/limpieza de biopelícula presente en tejidos/ropa industriales y/o domésticos.

La(s) enzima(s) de detergente puede(n) incluirse en una composición detergente mediante la adición de distintos aditivos que contienen una o varias enzimas, o mediante la adición de un aditivo combinado que comprende la totalidad de estas enzimas. Un aditivo de detergente, es decir, un aditivo solo o un aditivo combinado, puede formularse, por ejemplo, como granulado, líquido o suspensión, y similares. Algunas formulaciones de ejemplo de aditivo de detergente incluyen, pero sin limitación, granulados, en concreto granulados que no producen polvo; líquidos, en concreto líquidos estabilizados o suspensiones.

Los granulados que no producen polvo pueden producirse, por ejemplo, tal como se divulga en las patentes de Estados Unidos N° 4.106.991 y 4.661.452 y, opcionalmente, pueden recubrirse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Algunos ejemplos de materiales de recubrimiento cerosos son los productos de polioxietileno (por ejemplo, polietilenglicol, PEG) con pesos molares medios de 1000 a 20000, nonilfenoles etoxilados que presentan entre 16 y 50 unidades de óxido de etileno, alcoholes grasos etoxilados en los que el alcohol contiene de 12 a 20 átomos de carbono y en los que están presentes de 15 a 80 unidades de óxido de etileno, alcoholes grasos, ácidos grasos y mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Algunos ejemplos de materiales de recubrimiento de formación de película adecuados para su aplicación mediante técnicas de lecho fluidizado se proporcionan, por ejemplo, en el documento GB 1483591. Las preparaciones enzimáticas líquidas pueden, por ejemplo, estabilizarse mediante la adición de un poliol, tal como propilenglicol, un azúcar o un polialcohol, ácido láctico o ácido bórico, según los procedimientos establecidos. Las enzimas protegidas pueden prepararse según el procedimiento divulgado en el documento EP 238216.

La composición detergente puede encontrarse en cualquier forma conveniente, por ejemplo, una barra, una pastilla, un polvo, un gránulo, una pasta o un líquido. Un detergente líquido puede ser acuoso y contener, normalmente, hasta aproximadamente el 70% de agua y del 0% al 30% de disolvente orgánico. También se contemplan los geles detergentes compactos que contienen aproximadamente el 30% o menos de agua. La composición detergente también puede, opcionalmente, comprender uno o varios tensioactivos, que pueden ser no iónicos, incluyendo los semipolares y/o aniónicos y/o catiónicos y/o iónicos dipolares. Los tensioactivos pueden estar presentes en un amplio intervalo, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 60% en peso.

Cuando se incluyen en el mismo, el detergente normalmente contendrá de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% de un tensioactivo aniónico, tal como alquilbencenosulfonato lineal, α-olefinsulfonato, alquilsulfato (sulfato de alcohol graso), etoxisulfato de alcohol, alcanosulfonato secundario, éster metílico de ácidos grasos α-sulfonados, ácido alquil- o alquenil-succínico o jabón.

Cuando se incluyen en el mismo, el detergente normalmente contendrá de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 40% de un tensioactivo no iónico, tal como etoxilato de alcohol, etoxilato de nonilfenol, alquilpoliglucósido, óxido de alquil-dimetil-amina, monoetanolamida de ácido graso etoxilado, monoetanolamida de ácido graso, polihidroxiálquilamida de ácido graso o derivados N-ácilo-N-alquilo de glucosamina ("glucamidas").

El detergente puede contener del 0% a aproximadamente el 65% de un coadyuvante de lavado detergente o agente complejante, tal como zeolita, difosfato, trifosfato, fosfonato, carbonato, citrato, ácido nitrilotriacético, ácido etilendiaminoetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético, ácido alquil- o alquenil-succínico, silicatos solubles o silicatos estratificados (por ejemplo, SKS-6 de Hoechst).

El detergente puede comprender uno o más polímeros. Algunos polímeros de ejemplo incluyen carboximetilcelulosa (CMC), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(vinilpiridina-N-óxido), poli(vinilimidazol), policarboxilatos; por ejemplo, poliacrilatos, copolímeros de ácido maleico/acrílico y copolímeros de metacrilato de laurilo/ácido acrílico.

La(s) enzima(s) de la composición detergente puede(n) estabilizarse mediante la utilización de agentes estabilizantes convencionales tales como, por ejemplo, un poliol (por ejemplo, propilenglicol o glicerol), un azúcar o un alcohol de azúcar, ácido láctico, ácido bórico o un derivado de ácido bórico (por ejemplo, un éster de borato aromático) o un derivado de ácido fenilborónico (por ejemplo, ácido 4-formilfenil borónico). La composición puede formularse tal como se describe en los documentos WO 92/19709 y WO 92/19708.

Se contempla que, en las composiciones detergentes, en particular las variantes enzimáticas pueden añadirse en una cantidad correspondiente a aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg de proteína enzimática por litro de agua de lavado (por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 mg de proteína enzimática por litro de agua de lavado o de 0,1 a aproximadamente 1,0 mg de proteína enzimática por litro de agua de lavado).

Las formulaciones detergentes representativas que incluyen, ventajosamente, un polipéptido de enzima lipolítica de la presente invención incluyen las formulaciones detergentes que se indican en el documento WO2013063460, páginas 78-152, y, en particular, las tablas de las páginas 94 a 152. Las enzimas lipolíticas se incorporan normalmente en la composición detergente a un nivel del 0,00001% al 10% de proteína enzimática en peso de la composición. En algunas formas de realización, la composición detergente comprende más del 0,0001%, 0,001%, 0,01% o 0,1% de la enzima lipolítica en peso de la composición. En algunas formas de realización, la composición detergente comprende menos del 1%, 0,1%, 0,01% o 0,001% de la enzima lipolítica en peso de la composición.

Procedimientos de evaluación de la actividad de enzima lipolítica en composiciones detergentes

En la técnica se conocen numerosos ensayos de limpieza lipolítica, incluidos los ensayos de muestra y de micromuestra. Los ejemplos adjuntos describen solamente unos pocos de dichos ensayos.

Con el fin de ilustrar mejor las composiciones y procedimientos, así como sus ventajas, los ejemplos específicos siguientes se proporcionan entendiéndose que son ilustrativos y no limitantes.

Procesos de elaboración y uso de las composiciones de limpieza

Las composiciones de limpieza de la presente invención se formulan en cualquier forma adecuada y se preparan mediante cualquier proceso adecuado elegido por el formulador (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.879.584, 5.691.297, 5.574.005, 5.569.645, 5.565.422, 5.516.448, 5.489.392, 5.486.303, 4.515.705, 4.537.706, 4.515.707, 4.550.862, 4.561.998, 4.597.898, 4.968.451, 5.565.145, 5.929.022, 6.294.514 y 6.376.445).

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención se proporcionan en formato de dosificación unitaria, incluidas pastillas, cápsulas, sobres, bolsitas y bolsitas con múltiples compartimentos. En algunas formas de realización, el formato de dosificación unitaria está diseñado para ofrecer una liberación controlada de los ingredientes que se encuentran en el interior de una bolsita con múltiples compartimentos (u otro formato de dosificación unitaria). Los formatos de dosificación unitaria y de liberación controlada adecuados se conocen en la técnica (véanse, por ejemplo, los documentos EP 2 100 949, WO 02/102955, las patentes de Estados Unidos N° 4.765.916 y 4.972.017 y el documento WO 04/111178 para materiales adecuados para su uso en formatos de dosificación unitaria y de liberación controlada) En algunas formas de realización, el formato de dosificación unitaria se proporciona en pastillas envueltas con una película hidrosoluble o bolsitas hidrosolubles. En el documento EP 2 100 947 se proporcionan varios formatos de dosificación unitaria que son conocidos en la técnica.

Procedimientos de uso

En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención pueden utilizarse en la limpieza de superficies (por ejemplo, vajilla), el lavado de ropa, la limpieza de superficies duras, de lentes de contacto, etc. En algunas formas de realización, al menos una porción de la superficie se pone en contacto con al menos una forma de realización de las composiciones de limpieza de la presente invención, en forma pura o diluida en el agua de lavado, y después la superficie, opcionalmente, se lava o se enjuaga. A efectos de la presente invención, el "lavado" incluye, pero sin limitación, frotado y lavado mecánico. En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza de la presente invención se usan en concentraciones de entre aproximadamente 500 ppm y aproximadamente 15000 ppm en solución. En algunas formas de realización en las que el disolvente de lavado es agua, la temperatura del agua normalmente varía de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 90 °C.

La presente invención proporciona procedimientos para limpiar o lavar un artículo o una superficie (por ejemplo, superficie dura) que necesite limpiarse, incluidos, pero sin limitación, procedimientos para limpiar o lavar un artículo de vajilla, un artículo de mesa, un artículo de tejido, un artículo de ropa, un artículo de cuidado personal, etc., o similares, así como procedimientos de limpieza o lavado de una superficie dura o blanda (por ejemplo, una superficie dura de un artículo).

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para limpiar un artículo, un objeto o una superficie que necesite limpiarse, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el artículo o la superficie (o una parte del artículo o la superficie que se desee limpiar) con al menos una variante de enzima lipolítica de lipasa de la presente invención o una composición de la presente invención durante un tiempo suficiente y/o en condiciones adecuadas y/o eficaces para limpiar el artículo, el objeto, o la superficie hasta un nivel deseado. Algunos de dichos procedimientos comprenden también enjuagar el artículo, el objeto o la superficie con agua. Para algunos de dichos procedimientos, la composición de limpieza es una composición detergente para el lavado de la vajilla y el artículo o el objeto que se va a limpiar es un artículo de vajilla o un artículo de mesa. Tal como se entiende en el

presente documento, un "artículo de vajilla" es un artículo utilizado generalmente para servir o comer alimentos. Un artículo de vajilla puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, un plato hondo, un plato llano, una copa, un tazón, etc., o similares. Tal como se entiende en el presente documento, "artículo de mesa" es un término más amplio que incluye, pero sin limitación, por ejemplo, platos, cubiertos, cuchillos, tenedores, cucharas, palillos chinos, artículos de vidrio, jarras, salseras, recipientes para beber, artículos para servir, etc. Se pretende que el término "artículo de mesa" incluya cualquiera de estos artículos para servir o comer alimentos, o artículos similares. Para algunos de dichos procedimientos, la composición de limpieza es una composición detergente de lavado de vajilla automático o una composición detergente de lavado de vajilla a mano y el artículo o el objeto que se va a limpiar es un artículo de vajilla o un artículo de mesa. Para algunos de dichos procedimientos, la composición de limpieza es una composición detergente para ropa (por ejemplo, una composición detergente para ropa en polvo o una composición detergente para ropa líquida), y el artículo que se va a limpiar es un artículo de tejido. En otras formas de realización, la composición de limpieza es una composición de pretratamiento de la ropa.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona procedimientos para limpiar o lavar un artículo de tejido que, de forma opcional, necesita limpiarse o lavarse, respectivamente. En algunas formas de realización, los procedimientos comprenden proporcionar una composición que comprende la variante de enzima lipolítica, incluyendo, pero sin limitación, una composición para el lavado de ropa o de tejidos y un artículo de tejido o artículo de ropa que necesite limpiarse, y poner en contacto el artículo de tejido o el artículo de ropa (o una parte del artículo que se desee limpiar) con la composición en condiciones suficientes o eficaces para limpiar o lavar el artículo de tejido o de ropa hasta un nivel deseado.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para limpiar o lavar un artículo o una superficie (por ejemplo, una superficie dura) que, de forma opcional, necesita limpiarse, comprendiendo el procedimiento proporcionar un artículo o una superficie que se va a limpiar o lavar y poner en contacto el artículo o la superficie (o una parte del artículo o la superficie que se desee limpiar o lavar) con al menos una variante de lipasa de la invención o una composición de la invención que comprende al menos una de dichas variantes de lipasa durante un tiempo suficiente y/o en condiciones suficientes o eficaces para limpiar o lavar el artículo o la superficie hasta un nivel deseado. Dichas composiciones incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, una composición de limpieza o una composición detergente de la invención (por ejemplo, una composición detergente de lavado de vajilla a mano, una composición de limpieza de vajilla a mano, una composición detergente para tejidos o ropa, o una composición de limpieza para tejidos o ropa, una composición detergente para ropa líquida, una composición de limpieza para ropa líquida, una composición detergente para ropa en polvo, una composición de limpieza para ropa en polvo, una composición detergente para lavado de vajilla automático, una composición de limpieza o detergente potenciadora del lavado de ropa, un aditivo de lavado para ropa y una composición de pretratamiento de manchas para ropa, etc.). En algunas formas de realización, el procedimiento se repite una o varias veces, especialmente si se desea limpieza o lavado adicional. Por ejemplo, en algunos casos, el procedimiento también comprende, de forma opcional, permitir que el artículo o la superficie permanezcan en contacto con la, al menos una, variante de enzima lipolítica o composición durante un periodo de tiempo suficiente o eficaz para limpiar o lavar el artículo o la superficie hasta el nivel deseado. En algunas formas de realización, los procedimientos comprenden además enjuagar el artículo o superficie con agua y/u otro líquido. En algunas formas de realización, los procedimientos comprenden también poner en contacto de nuevo el artículo o la superficie con al menos una variante de enzima lipolítica de la invención o una composición de la invención y permitir que el artículo o la superficie permanezcan en contacto con la, al menos una, variante de enzima lipolítica o composición durante un periodo de tiempo suficiente para limpiar o lavar el artículo o la superficie hasta el nivel deseado. En algunas formas de realización, la composición de limpieza es una composición detergente de lavado de vajilla y el artículo que se va a limpiar es un artículo de vajilla o un artículo de mesa. En algunas formas de realización de los presentes procedimientos, la composición de limpieza es una composición detergente de lavado de vajilla automático o una composición detergente de lavado de vajilla a mano y el artículo que se va a limpiar es un artículo de vajilla o un artículo de mesa. En algunas formas de realización de los procedimientos, la composición de limpieza es una composición detergente para ropa y el artículo que se va a limpiar es un artículo de tejido.

La presente invención también proporciona procedimientos para limpiar un artículo de mesa o un artículo de vajilla en un lavavajillas automático, comprendiendo el procedimiento proporcionar un lavavajillas automático, poner una cantidad de una composición de lavado de vajilla automático que comprende al menos una variante de lipasa de la presente invención o una composición de la invención suficiente para limpiar el artículo de mesa o el artículo de vajilla en el lavavajillas (por ejemplo, disponiendo la composición en un compartimento o dispensador de detergente adecuado o proporcionado en el lavavajillas), disponer un artículo de mesa o de vajilla en el lavavajillas y poner en funcionamiento el lavavajillas con el fin de limpiar el artículo de mesa o el artículo de vajilla (por ejemplo, según las instrucciones del fabricante). En algunas formas de realización, los procedimientos incluyen cualquier composición de lavado de vajilla automático que se describe en el presente documento, que comprende, pero sin limitación, al menos una variante de lipasa proporcionada en el presente documento. La cantidad de composición de lavado de vajilla automático que se debe utilizar puede determinarse fácilmente según las instrucciones o las recomendaciones del fabricante y puede emplearse cualquier forma de la composición de lavado de vajilla automático que comprende al menos una variante de enzima lipolítica de la invención (por ejemplo, líquida, en polvo, sólida, en gel, en pastilla, etc.), incluyendo cualquiera descrita en el presente documento.

La presente invención también proporciona procedimientos para limpiar una superficie, un artículo o un objeto que, de forma opcional, necesite limpiarse, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el artículo o la superficie (o una parte del artículo o la superficie que se desee limpiar) con al menos una variante de lipasa de la presente invención o una composición de limpieza de la invención en forma pura o diluida en el agua de lavado durante un tiempo suficiente y/o en condiciones suficientes o eficaces para limpiar o lavar el artículo o la superficie hasta un nivel deseado. Posteriormente, la superficie, el artículo o el objeto pueden lavarse y/o enjuagarse (de forma opcional) si se desea. A efectos de la presente invención, "lavado" incluye, pero sin limitación, por ejemplo, frotado y agitación mecánica. En algunas formas de realización, las composiciones de limpieza se usan en concentraciones de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 15000 ppm en solución (por ejemplo, solución acuosa). Cuando el disolvente de lavado es agua, la temperatura del agua normalmente varía de aproximadamente 5°C a aproximadamente 90 °C y, cuando la superficie, artículo u objeto comprende un tejido, la relación en masa de agua a tejido normalmente varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1.

La presente invención también proporciona procedimientos para limpiar un artículo de ropa o un artículo de tejido en una lavadora, comprendiendo el procedimiento proporcionar una lavadora, poner una cantidad de una composición detergente para ropa que comprende al menos una variante de lipasa de la invención suficiente para limpiar el artículo de ropa o el artículo de tejido en la máquina (por ejemplo, poniendo la composición en un compartimento o dispensador de detergente proporcionado o adecuado en la máquina), disponer el artículo de ropa o el artículo de tejido en la máquina, y poner en funcionamiento la máquina con el fin de limpiar el artículo de ropa o el artículo de tejido (por ejemplo, según las instrucciones del fabricante). Los procedimientos de la presente invención incluyen cualquier composición detergente para ropa descrita en el presente documento, comprendiendo, pero sin limitación, al menos una de entre cualquier variante de lipasa proporcionada en el presente documento. La cantidad de composición detergente para ropa que se debe utilizar puede determinarse fácilmente según las instrucciones o las recomendaciones del fabricante y puede emplearse cualquier forma de la composición detergente para lavado de ropa que comprende al menos una variante de enzima lipolítica de la invención (por ejemplo, sólida, en polvo, líquida, en pastilla, en gel, etc.), incluyendo cualquiera descrita en el presente documento.

La presente invención también proporciona procedimientos de hidrólisis mejorada de enlaces de éster carboxílico, tal como en triglicéridos de cadena larga. La reacción de hidrólisis puede ser útil en una diversidad de industrias, incluyendo la limpieza con detergente, la industria alimentaria, la industria de sabores, la resolución biocatalítica de medicamentos, la producción de productos químicos, el desarrollo de biosensores, la biorremediación y la cosmética y los perfumes.

En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para la transesterificación en disolventes orgánicos, tal como para la producción de equivalentes de manteca de cacao (por ejemplo mediante la transesterificación del aceite de palma) y sustitutos de grasa láctea humana, así como en la preparación de productos glicéridos, tal como en la producción de mantequilla o margarina. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para la hidrólisis de sebo. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para modificar el sabor de los alimentos, por ejemplo, mediante la síntesis de ésteres de ácidos grasos de cadena corta y alcoholes. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para la producción de carne más magra al contribuir a la eliminación de grasas o para contribuir a la fermentación de salchichas, o para modificar el sabor de otros alimentos, tales como queso, arroz, leche de soja o vino de manzana (véase el documento US20110262591). En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para panificación (véanse los documentos WO1994004035, EP585988, EP785994).

En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para la producción de jabón a través de la hidrólisis de lípidos. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para usos de cuidado personal, tal como la cosmética, en los que las variantes pueden contribuir en la producción de emolientes, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o palmitato de 2-etilhexilo. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para contribuir a la digestión, el tratamiento de trastornos gastrointestinales, dispepsias y manifestaciones cutáneas de alergias digestivas.

En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para resolver mezclas racémicas de compuestos farmacéuticos. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para la producción de biodiésel.

En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para la producción de polímeros biodegradables, tales como oleato de 1-butilo o éster de trimetilolpropano.

En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse en la industria textil para la eliminación de lubricantes de tamaño y la mejora de las propiedades de tinte. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para desengrasar, tal como para desengrasar pieles animales, piel de oveja o lana. En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para aumentar el ritmo de fabricación de pasta de pulpa. También es útil en el control de la brea durante la fabricación de pulpa y papel (véase el documento EP374700).

En algunas formas de realización, las variantes de la presente invención pueden utilizarse para desgomar una solución o suspensión acuosa de carbohidratos para mejorar su filtrabilidad, en particular, un hidrolizado de almidón, especialmente un hidrolizado de almidón de trigo, que es difícil de filtrar y produce filtrados turbios. El tratamiento puede realizarse mediante la utilización de procedimientos ampliamente conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos EP 219.269, EP 808.903 y la patente de Estados Unidos N° 6.103.505.

La presente invención también proporciona procedimientos de uso en panificación según la patente de Estados Unidos N° 6.558.715.

Parte experimental

La presente invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes que, de ningún modo, pretenden limitar el alcance de la invención tal como se reivindica.

Ejemplo 1

Procedimientos

Los siguientes ensayos son ensayos estándar utilizados en los ejemplos descritos a continuación. A veces, determinados protocolos específicos exigen desviaciones de estos ensayos estándar. En esos casos, las desviaciones de estos protocolos de ensayos estándar siguientes se identifican en los ejemplos.

A. Índice de rendimiento

El índice de rendimiento (PI) de una enzima compara el rendimiento de la variante (valor medido) y el de la enzima estándar (valor teórico o valor medido) a la misma concentración de proteínas. Además, se pueden calcular los valores teóricos por medio de los parámetros de la ecuación de Langmuir de la enzima estándar.

Un índice de rendimiento (PI) superior a 1 ($PI > 1$) indica un rendimiento mejorado de una variante en comparación con la original (por ejemplo, SEQ ID NO:1) o una secuencia de referencia (por ejemplo, SEQ ID NO: 2, Lipex®, Novozymes), mientras que un PI de 1 ($PI = 1$) identifica una variante que tiene un rendimiento igual que el de la estándar; y un PI inferior a 1 ($PI < 1$) identifica una variante que tiene un rendimiento peor que el de la estándar.

B. Hidrólisis de ensayo de ésteres p-nitrofenílicos

Las variantes de TLL se analizan para observar la actividad de lipasa en tres sustratos de éster para-nitrofenílico (pNP) diferentes de distintas longitudes de cadena alquílica para determinar la preferencia de longitud de cadena de las variantes de TLL. En la tabla 1-1, se proporciona información sobre los sustratos de éster pNP.

Tabla 1-1 Sustratos de éster pNP

Sustrato	Abreviatura	Longitud de cadena	Fuente
Butirato de <i>p</i> -nitrofenilo	pNPB	C4	Sigma (CAS 2635-84-9)
Caprilato (octanoato) de <i>p</i> -nitrofenilo	pNPO	C8	Fluka (CAS 1956-10-1)
Palmitato de <i>p</i> -nitrofenilo	pNPP	C16	Sigma (CAS 1492-30-4)

Se prepara una emulsión de reacción con sustratos de éster pNP mediante la utilización de 0,8 mM de éster pNP previamente suspendido en etanol (5%) en HEPES 0,05 M ajustado a un pH de 8,2 o en MES 0,05 M, ajustado a un pH de 6,0. Las suspensiones de éster pNP/tampón se mezclan y se transfieren a una placa de microvaloración (MTP) de 96 pocillos que contiene la muestra enzimática, con un volumen total de 200 μ l. Se ajusta la dilución de las muestras enzimáticas y sus volúmenes de transferencia para mantener la reacción dentro de un intervalo lineal. La generación de pNP liberado durante un periodo de 3 minutos se supervisa con DO₄₀₅ nm y se corrige mediante la utilización de valores en blanco (sin enzima). El producto de pNP generado por segundo se calcula mediante la utilización de una curva estándar de pNP y, a continuación, se normaliza para la muestra enzimática añadida en el pocillo (μ mol de pNP/s por mg de enzima añadida). Cuando se utiliza el caprilato de *p*-nitrofenilo con un pH de 6,0, las suspensiones de éster pNP/tampón se mezclan y se transfieren a una placa de microvaloración (MTP) de 96 pocillos que contiene la muestra enzimática, con un volumen total de 150 μ l. Las placas se sellan y se agitan durante 10 minutos a 900 rpm a 25 °C en un agitador iEMS (Thermo scientific). Tras la incubación, se añaden 50 μ l de HEPES 0,2 M a pH 8,2, incluyendo el 0,5% de Triton X-100. La generación de pNP liberado se lee con DO₄₀₅ nm y se corrige utilizando valores en blanco (sin enzima). El índice de rendimiento de la hidrólisis se determina mediante la comparación de la hidrólisis

de la variante de enzima en un sustrato de éster pNP concreto con la de una enzima TLL de referencia (SEQ ID NO:1 o 2).

La preferencia de longitud de cadena de las lipasas se determina calculando la proporción de actividades específicas de pares de sustratos con distintas longitudes de cadena alquílica. Una relación superior a uno indica una preferencia por una longitud de cadena más larga cuando se divide la actividad específica de una lipasa para la hidrólisis de palmitato de p-nitrofenilo por su actividad específica para la hidrólisis de butirato de p-nitrofenilo. Para el mismo cálculo, una relación inferior a uno indicaría una preferencia por una longitud de cadena alquílica más corta. La comparación de la relación de actividad específica de hidrólisis de una variante de enzima para un par de sustrato de éster pNP concreto con la de una enzima estándar proporciona una medida del nivel de cambio de la preferencia de longitud de cadena alquílica para las variantes de TLL.

C. Ensayo de estabilidad en detergente

La estabilidad en detergente acelerada de las variantes de TLL se supervisa sometiendo a tensiones a las variantes en una solución al 10% (v/v) del detergente líquido de gran potencia (HDL) conocido comercialmente como líquido con agua fría Tide (P&G US; tratado térmicamente) a una temperatura elevada.

El fermento bruto de las lipasas se diluye 20x con una solución al 10% (v/v) de detergente líquido con agua fría Tide en una placa de PCR de 96 pocillos. Después del mezclado, se transfieren 2 µl a pocillos de una placa con 96 pocillos con 198 µl de sustrato de octanoato de pNP y se mide la actividad tal y como se describe en B para generar el valor sin tensiones.

La placa de PCR se sella y se incuba en una máquina de PCR durante 30 minutos a 42 °C. Tras la finalización de la incubación, la placa se enfría durante 3 minutos a 4 °C antes de medir la actividad de nuevo. La actividad de las variantes de enzimas se determina mediante la transferencia de 4 µl de las mezclas incubadas a una placa de 96 pocillos que contiene 196 µl de suspensión de octanoato de pNP/tampón, y se mide la actividad tal y como se describe en la sección B para generar el valor sometido a tensiones.

El índice de rendimiento de la estabilidad en detergente se determina mediante la comparación de la relación de actividad de la variante de enzima sometida a tensiones frente a aquella sin tensiones con la de una enzima de TLL de referencia (SEQ ID NO: 1 o 2).

D. Ensayo de termoestabilidad

La termoestabilidad acelerada de las variantes de TLL se supervisa sometiendo a tensiones a las variantes en 50 mM HEPES, con un pH de 8,2, con 1 pm de proteasa subtilisina BPN'-Y217L a una temperatura elevada.

Se transfieren 95 µl de 50 mM HEPES, con un pH de 8,2 con proteasa a pocillos de placa de PCR de 96 pocillos con 5 µl de la muestra enzimática. Después del mezclado, la actividad de las variantes de enzimas se determina mediante la transferencia de 2 µl de las mezclas tampón/lipasa a una placa de 96 pocillos con 198 µl de suspensión de octanoato de pNP/tampón, y se mide la actividad tal y como se describe en la sección B.

La placa de PCR se sella y se incuba en una máquina de PCR durante 30 minutos a 69 °C. Después de la incubación, se enfría la placa a 4 °C durante 3 minutos antes de medir la actividad. La actividad de las variantes de enzimas se determina mediante la transferencia de 4 µl de las mezclas incubadas a una placa de 96 pocillos con 196 µl de suspensión de octanoato de pNP/tampón, y se mide la actividad tal como se describe en la sección B.

La relación de actividad de termoestabilidad se calcula a partir de la actividad enzimática tras el calentamiento, dividida por la actividad enzimática antes del calentamiento, y se expresa como el porcentaje de actividad remanente. El índice de rendimiento de la termoestabilidad acelerada se determina mediante la comparación de la relación de actividad de la variante de enzima con la de la enzima de TLL de referencia tratada de forma similar (SEQ ID NO:1 o 2).

E. Ensayo de estabilidad en LAS

La estabilidad acelerada en LAS (alquilbencenosulfonato lineal, específicamente dodecibencenosulfonato de sodio, Sigma Cat. N° 289957) de las variantes de TLL se supervisa sometiendo a tensiones a las variantes en LAS al 0,1% diluido en tampón HEPES, con un pH de 8. Se transfieren 80 µl de LAS al 0,1% (p/v) a un pH de 8,2 a pocillos de una placa de PCR de 96 pocillos que contenían 20 µl de la muestra enzimática. Después del mezclado, se determina la actividad de las variantes de enzimas mediante la transferencia de 2 µl de las mezclas tampón/lipasa a una placa de 96 pocillos que contenía 198 µl de suspensión de octanoato de pNP/tampón, y se mide la actividad tal como se describe en la sección B.

La placa de PCR se sella y se incuba en una máquina de PCR durante 30 minutos a 25 °C. Después de la incubación, se enfría la placa a 4 °C durante 3 minutos antes de medir la actividad. La actividad de las variantes de enzimas se

determina mediante la transferencia de 4 µl de las mezclas incubadas a una placa de 96 pocillos que contenía 196 µl de suspensión de octanoato de pNP/tampón, y se mide la actividad tal como se describe en la sección B.

La relación de actividad de estabilidad en LAS se calcula a partir de la actividad enzimática tras la incubación en LAS, dividida por la actividad enzimática en ausencia de LAS y se expresa como el porcentaje de actividad remanente. El índice de rendimiento de estabilidad en LAS se determina mediante la comparación de la relación de actividad de la variante de enzima con la de la enzima de TLL de referencia tratada de forma similar (SEQ ID NO:1 o 2).

F. Ensayo de micromuestras CS-61

El rendimiento de limpieza de las variantes de lipasa se analiza en un ensayo de micromuestras. Las muestras CS-61, que son muestras de algodón previamente teñidas, teñidas con grasa de vaca y un tinte rojo (Center for Testmaterial, CFT, Países Bajos) se utilizan en un formato de placa de 96 pocillos. Las muestras se cortan en piezas de 5 mm de diámetro y se disponen en cada pocillo de la MTP.

El rendimiento de las variantes de lipasa se analiza en dos entornos de detergente: líquido con agua fría con dosis completa de Tide (tratado térmicamente durante tres horas a 95 °C, dosis final: 0,92 g/l), y líquido con agua fría con mitad de la dosis de Tide (tratado térmicamente durante tres horas a 95 °C), más adyuvante (n-dodecil-β-D-maltopiranosida) (dosis final de detergente: 0,46 g/l, adyuvante: 0,272 µM).

Las muestras de variantes de lipasa que se van a analizar se obtienen de caldo de cultivo filtrado de Millipore de cultivos cultivados en placas de MTP. Los tampones utilizados son HEPES 20 mM (concentración final) con un pH de 8,2 y la dureza del agua se ajusta a 6 gpg de Ca:Mg 2:1. Se añade un volumen de 246 µl de la solución de detergente HDL (descrita anteriormente) a cada pocillo que contiene muestra de la placa de 96 pocillos. Para iniciar la reacción, se añaden las muestras enzimáticas con un volumen de 4 µl en cada pocillo. Se cierran las placas herméticamente y se agitan durante 30 minutos a 900 rpm a 30 °C en un agitador iEMS (Thermo scientific). Después de la incubación, los tejidos se enjuagan 3 veces con agua desionizada utilizando un lavador de placas Hydrospeed (Tecan, Austria) y se secan a 50 °C durante la noche. La eliminación de manchas se cuantifica mediante la utilización de mediciones RGB de los tejidos enjuagados y secados, tomadas con un escáner (Microtek Scan Maker 900). Las imágenes se importan en Photoshop CSII, donde los valores de RGB se extraen de las zonas que contienen muestra utilizando IPTK 5.0 de Reindeer Graphics. Los valores del porcentaje de eliminación de suciedad (SRI) del tejido lavado se calculan con respecto a los tejidos sin lavar utilizando la fórmula.

$$\% \text{ de eliminación de suciedad (SRI)} = (\Delta E / \Delta E_{\text{inicial}}) * 100$$

En la que

$$\Delta E = \sqrt{(R_{\text{después}} - R_{\text{antes}})^2 + (G_{\text{después}} - G_{\text{antes}})^2 + (B_{\text{después}} - B_{\text{antes}})^2}$$

En la que

$$\Delta E_{\text{inicial}} = \sqrt{(R_{\text{blanco}} - R_{\text{antes}})^2 + (G_{\text{blanco}} - G_{\text{antes}})^2 + (B_{\text{blanco}} - B_{\text{antes}})^2}$$

El índice de rendimiento del rendimiento de limpieza se calcula mediante la comparación del SRI de la variante de enzima con el SRI de una enzima de TLL de referencia (SEQ ID NO:1 o 2) con la misma dosis de enzima que la variante. Se utiliza un ajuste de Langmuir para calcular cuál sería el SRI de la enzima estándar con la misma dosis de enzima que la variante.

G. Ensayo de adherencia a tejido

La adherencia de las variantes de TLL a tejido de algodón en una solución de detergente (0,46 g/l de detergente líquido con agua fría Tide inactivado con calor tamponado con HEPES 20 mM, pH 8,2 y dureza del agua a una concentración de 6 gpg 2:1 Ca:Mg) se analiza mediante la utilización de un ensayo de micromuestras. Las muestras de algodón blanqueado, EMPA 221, se cortaron en piezas de 5 mm de diámetro y se dispusieron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (3641, Corning). Se añade un volumen de 95 µl de la solución de detergente a cada pocillo que contiene muestra de la placa.. Para iniciar el ensayo, se mezclan 5 µl de fermento bruto en cada pocillo con 3 placas utilizadas como determinaciones de duplicado. Las placas se sellan y se agitan durante 10 minutos a 900 rpm y 30 °C en un agitador iEMS (Thermo Scientific). Después de la incubación, las placas con micromuestras se enjuagan 3 veces con agua del grifo utilizando un lavador de placas Hydrospeed (Tecan, Austria). El nivel de enzima unida a tejido se mide mediante la adición de 200 µl de suspensión de octanoato de pNP/tampón a cada pocillo de las placas enjuagadas. Después de la incubación durante 5 minutos a 30 °C en un agitador iEMS (Thermo Scientific), se transfieren 150 µl a una nueva placa de 96 pocillos y se mide la DO 405 nm y se resta el blanco. El índice de rendimiento de la adherencia

a tejido se determina mediante la comparación del nivel de actividad de cada variante de TLL con el de la enzima de TLL de referencia tratada de forma similar (SEQ ID NO:1 o 2).

H. Detergentes

Se utiliza detergente comercialmente disponible:

Líquido con agua fría Tide (P&G). Adquirido comercialmente en agosto de 2010 y tratado térmicamente (tres horas a 95 °C) para inactivar las enzimas de la formulación de producto.

I. Ensayo de determinación de proteínas

Se utilizó una placa de MTP de fondo redondo con 96 pocillos (5042-1385, Agilent, 0,5 ml de polipropileno) que contenía 60 µl de caldo de cultivo filtrado por pocillo para el procedimiento de determinación de proteína de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Se inyectaron 10 µl de cada muestra en un sistema (U)HPLC Agilent 1290 (Hewlett Packard) equipado con una columna Acquity UPLC BEH300 C4 de 1,7 µm, 2,1 x 50 mm (Waters). La proteína se unió a la columna mediante la utilización de MiliQ con ácido trifluoroacético al 0,1% y se eluyó a lo largo de un gradiente de hasta el 70% de acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%. Se midió la absorbancia a 220 nm y los picos eluidos se integraron utilizando el programa informático ChemStation (Agilent Technologies). La concentración de proteína de las variantes de TLL se determinó a partir de una curva estándar de proteína de TLL purificada.

Ejemplo 2

Generación de variantes de TLL

A. Generación de bibliotecas combinatorias de TLL

Para la producción en células de bacillus, el ADN plasmídico pHYT-TLLwt (descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 61/713.436) sirvió de plantilla para producir bibliotecas combinatorias en sitios preseleccionados de la región madura (SEQ ID NO: 3 de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 61/713.436). Se encargó a GeneArt AG (Regensburg, Alemania) la creación de bibliotecas combinatorias mediante la utilización de sus protocolos estándar. Las bibliotecas consistían en células de *B. subtilis* transformadas que contenían el plásmido de expresión que codifica las secuencias de variantes de TLL. Los codones correspondientes para cada sitio de interés se consideraron como naturales o fueron sustituidos por codones para al menos un aminoácido que no era de tipo silvestre.

La SEQ ID NO:3 establece la secuencia nucleotídica del gen de TLL sintético.

```
gctagcgcagctggcaaagaagttagccaagatctgtcaaccaattcaaccttttcgctcaatactgcagctgcttactgcggaaa
gaacaacgatgcacctgctggtactaacatcacttgcacaggtaacgcgatgtcctgaagtagaaaaagctgatgtctacttttact
ctttgaagatagcggcgctggcgatgtaccggtttcttagctctggataacacaaacaaactatcgtccttagcttcagaggctctcg
ctcaatcgaaaactggatcggtaaccttaattttagcttgaagaatacaacgatctgtctggttgcggtggccatgacggattcac
atcatcttggaagaagcgtgcgacacgcttcgcaaaaagtagaagatgccgtacgcgaacaccagattacagagtagtttca
caggctactctcttggcggagcttttagcaacagtagcaggcgctgatctccgcggaacggatacgacattgatgtctctctacggcg
ctccgcgcgctggtaacagagcggttgctgaatttttaactgtacaacaggcggaactcttatcgcatcactcacacaaacgatattg
tcccgcgcttacctccgagagaatttgggtactcacacagctctcctgaatactggatcaaaagcggtagattggtacctgtactcgaa
acgatatcgtaaaattgaaggaattgacgccaccggcggaacaaccaaccgaacatccctgacatccggcacaccttggta
cttcggcttaatcggaacatgcctttaaagctt
```

Para la producción en células fúngicas, las secuencias de ADN que contienen variantes de la región codificadora para lipasa del hongo filamentoso *Thermomyces lanuginosus* se ordenaron sintéticamente (Invitrogen, Estados Unidos) portando los sitios attB1 y attB2 para permitir que la recombinación BP Gateway® se clone en el vector pDonor221 (Invitrogen, Estados Unidos). El comerciante comprobó las secuencias de los plásmidos pDonor-TLL. Todas las variantes se recombinaron por medio de la tecnología Gateway® LR con el vector de destino pTTTPy2 dando lugar a variantes de pTTTPyG2-TLL de plásmidos de expresión finales. Se generaron plásmidos en la cepa de *Escherichia coli* TOP10, se purificaron y se utilizaron para una transformación fúngica tal como se describirá más adelante.

El vector de expresión contiene las regiones promotora y terminadora de *cbhl* de *Trichoderma reesei* que permiten una fuerte expresión inducible de un gen de interés, confiriendo los marcadores selectivos *amdS* y *pyr2* de *Aspergillus*

nidulans el crecimiento de transformantes en medio mínimo con acetamida en ausencia de uridina. Los plásmidos se mantienen de manera autónoma en la célula fúngica debido a las regiones teloméricas derivadas de *T. reesei*. El uso de plásmidos replicativos da como resultado un aumento de las frecuencias de transformación y sortea los problemas de la expresión dependiente del locus que se observan con transformación fúngica integradora.

Mediante el uso de un procedimiento PEG-Protoplasto, una cepa de *T. reesei* eliminada para las celulasas principales (*Acbh1 Acbh2 Aegl1 Aegl2 Aegl3 Abgll pyr2*-) se transformó con ADN plasmídico. Para la preparación de protoplastos, se cultivaron esporas durante 16-24 horas a 28 °C en un medio mínimo MM de *Trichoderma* (20 g/l de glucosa, 15 g/l de KH₂PO₄, pH 4,5, 5 g/l de (NH₄)₂SO₄, 0,6 g/l de MgSO₄·7H₂O, 0,6 g/l de CaCl₂·2H₂O, 1 ml de 1000X solución de oligoelementos de *T. reesei* (5 g/l de FeSO₄·7H₂O, 1,4 g/l de ZnSO₄·7H₂O, 1,6 g/l de MnSO₄·H₂O, 3,7 g/l de CoCl₂·6H₂O)) con 5 mM de uridina a una velocidad de agitación de 150 rpm. Las esporas germinantes se recogieron mediante centrifugación y se trataron con 50 mg/ml de solución Glucanex G200 (Novozymes AG, Suiza) para lisar las paredes de las células fúngicas. Se llevó a cabo una preparación adicional de protoplastos mediante un procedimiento estándar, tal como describe Penttilä et al. [Gene 61(1987) 155-164].

Las mezclas de transformación que contenían aproximadamente 1 µg de ADN y 5 × 10⁶ protoplastos en un volumen total de 50 µl se mezclaron con 200 µl de solución al 25% de PEG, se diluyeron con igual volumen de sorbitol 1,2 M/Tris 10 mM, pH 7,5/ solución 10 mM de CaCl₂ y se mezclaron con 1 ml de medio mínimo (MM) de agarosa al 3% ((20 g/l de glucosa, 15 g/l de KH₂PO₄, 1 g/l de CaCl₂·2H₂O, 1 g/l de MgSO₄·7H₂O, pH 4,5, 2,5 ml/l de 400X oligoelementos de *T. reesei* (175 g/l de ácido cítrico, 200 g/l de FeSO₄·7H₂O, 16 g/l de ZnSO₄·7H₂O, 3,2 g/l de CuSO₄·5H₂O, 1,4 g/l de MnSO₄·H₂O, 0,8 g/l de ácido bórico)) que contenía sorbitol 1 M y NH₄Cl 10 mM. Tras el cultivo de transformantes, se reunieron esporas de cada pocillo y se reconfiguraron en nuevas placas con MM con acetamida 10 mM para la presión selectiva adicional. Una vez formadas las esporas, se recogieron esporas y se utilizaron para la inoculación de cultivos líquidos en un formato de MTP de 24 pocillos (para el cribado) o bien en matraces de agitación (para estudios de validación) en el siguiente medio de producción: 37 g/l de glucosa, 1 g/l de soforosa, 9 g/l de casaminoácidos, 10 g/l de (NH₄)₂SO₄, 5 g/l de KH₂PO₄, 1 g/l de CaCl₂·2H₂O, 1 g/l de MgSO₄·7H₂O, 33 g/l de ácido 1,4-piperazina-bis(ácido propanosulfónico), pH 5,5, 2,5 ml/l de 400X oligoelementos de *T. reesei*). Se añadió 1 ml de medio de producción para producir variantes en MTP de 24 pocillos. Para los matraces de agitación, se incrementaron los volúmenes.

Las placas se cultivaron durante 6 días a 28 °C y con un 80% de humedad con agitación a 200 rpm. Los sobrenadantes de cultivo se recolectaron mediante filtración. Para una fermentación y purificación a mayor escala, esporas de transformantes seleccionados se inocularon en los 500 ml del mismo medio de producción y se cultivaron en matraces de agitación de 2 l durante 6 días a 28 °C con agitación seguida de filtración y concentración. Se supervisó la expresión de las variantes mediante análisis SDS-PAGE.

Las bibliotecas combinatorias con combinación de posiciones en las que se crearon sustituciones se muestran en la tabla 2-1 siguiente.

Tabla 2-1: Bibliotecas de TLL y combinación de posiciones en las que se crearon sustituciones													
Nombre de la biblioteca	Combinación de posiciones en las que se crearon sustituciones en las bibliotecas												
AJ1	G023	D027	F051	E056	S058	L075	G091	D130	V187	I252	L264		
AJ2	G023	E056	L075	D130	V187	L264							
AJ3	D027	D048	058	D130	D137	G163	L227	N233	L264				
TG1	A018	G023	K024	L075	V077	N094	D130	V154	G156	V187			
TG2	Q004	N011	D027	E056	S058	I090	N233	P256					
TG3	A018	G023	K024	L075	N094	D111	D130	V154	G156	V187	T189	L264	
TG5	N011	G023	D027	E056	L075	N094	D111	D130	V154	G156	V187	T189	L264
DAE1	A018	D027	P029	N033	E045	N073	L075	T189					
DAE2	A018	G023	E045	A049	L075	V077	G156	V187	T189				

B. Generación de variantes de gen sintético de TLL

El ADN plasmídico pHYT-TLLwt (descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 61/713.436) sirvió de plantilla para producir variantes, cada una con una serie fija de mutaciones en sitios previamente seleccionados de la región madura (SEQ ID NO: 3 de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 61/713.436). Se encargó a GeneArt AG (Regensburg, Alemania) la creación de estas variantes mediante el uso de su tecnología de síntesis de genes. Las variantes consistían en células de *B. subtilis* transformadas que contenían el plásmido de expresión que codifica las

secuencias de variante de TLL. GeneArt proporcionó las variantes en una placa de 96 pocillos, una variante por placa, con los cultivos congelados en glicerol. Las variantes generadas de esta manera se enumeran en la tabla 2-2 siguiente.

Tabla 2-2: Lista de variantes del gen sintético TLL: A018K/D027S, A018K/E045F, A018K/L075D, A018K/L075Q, A018K/T189D, D027E/G163P, D027N/E056K, D027N/N233Q, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/T189Q, D130A/V187N, D130A/V187T, E045F/N073R, E045F/T189D, F051T/L075R, G023K/D130A, G023K/L264R, G023Q/L075Q, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, L075R/L264R, L227M/L264R,		
N011K/D027S, N033D/E045F, N073R/L075D, N094R/G156W, P029E/N033D, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/A049V/V187T, A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/T189D, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N033D/T189D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/T189Q/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/L264R, E056K/D130A/T189Q, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023Q/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/D130A/G156W, G023Q/E045F/V077I, G023Q/E056K/L075R, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V077I, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/N094R/V154I, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T, N033D/E045F/L075D, N033D/E045F/N073R, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, Q004D/N233Q/P256T, Q004D/S058M/N233Q, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/D027S/E045F/T189D, A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/K024A/D130A/G156W, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/L075Q/V187T/T189D,		

A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A049V/L075Q/V077I/T189D, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027Q/S058M/I090F/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/E045F/L07 5D/T 189D, D027S/E056K/I090F/P256T, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/N073R, D048Q/D137Q/G163P/L227M, D111A/D130A/V154I/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G156W/V187T, G023Q/L075Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D 130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/D 130A/V154I, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D111A/V154I/G156W,	A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027N/E056K/S058M/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/T189D, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/V187T/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023K/L075R/V187N/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187T, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G023Q/V154I1G 156W/V187N, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D 130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075G/G091 C/V 187N/L264R, L075Q/D130A/V154I/G156W, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D,	A018K/P029E/N033D/L075D, A018K/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/E045F/L07 5D/T 189D, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W, D130A/G163P/L227M/L264R, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/L075Q/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/V154I1G 156W/V187N, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075G/V187H/I252Q/L264R, L075Q/V077I/N094R/G156W, L075Q/V187N/T189Q/L264R,
---	---	---

L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027N/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/E056K/S058M/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/E045F/N073R/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, Q004D/N011K/E056K/S058M, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/G156W, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/E045F/N073R/L075D,	L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/S058M/N233Q, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F/L075D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R,	N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/E056K/P256T, N011K/E056K/N233Q/P256T, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D,
A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T,	A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D048Q/L227M/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q,	D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W,

G023K/L075Q/D111 A/D 130A/V187T, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q,
 G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,
 G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D,
 G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D,
 G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D,
 G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q,
 G023Q/K024A/L07 5Q/D 130A/G 156W, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N,
 G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I,
 G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I,
 G023Q/L07 5G/G091 C/I252Q/L264 R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,
 G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N,
 K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,
 L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R,
 L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,
 L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R,
 L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, L075R/V077I/N094R/V154I/G156W,
 N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027N/E056K/S058M/P256T, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,
 N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/P256T,
 N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T,
 N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q,
 P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,
 Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T,
 Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T, Q004D/D027S/E056K/S058M/P256T,
 Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q,
 Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q, Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,
 S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q,
 S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D,
 A018K/D027S/N033D/N073R/L075D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,
 A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D,
 A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T,
 A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V154I,
 A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
 A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I,
 A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W,
 A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,
 A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T,
 A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,
 A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,
 A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,
 A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,
 A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R,
 D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
 D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q,
 D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D 130A/D
 137Q/G 163P/L227M/L264R,

D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,	D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T,
D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,
D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,	D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R,
D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,
D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,	D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,
D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,	D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q,
D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,	D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D,
D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D,	D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,
D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
130A/D 137Q/G 163P/L264R,	D048Q/S058M/D
D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D,	F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R,
F051T/E056K/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R,	F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R,	G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q,
G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,	G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R,
G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,	G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,
G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R,	G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R,	G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R,
G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q,
G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q,	G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W,
G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,	G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,
G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,	G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N,
G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R,	G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,	G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D,
G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R,	G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q,
G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R,	G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R,
G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R,	G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q,
G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R,	G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q,
G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T,	G023Q/E04517A049V/1,075Q/V077I/V187T,
G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T,	G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D,

G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/I090F/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W,	G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/D130A/V154J/G156W/V187T/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154J/G156W/L264R, A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,	A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077J/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154F/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q,

D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R,	D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154J/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,	G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023 C/F051T/G091Q/D 130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,

A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
 A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R,
 A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,
 A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W,
 A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
 A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
 D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
 D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
 D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
 F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 G023K/L075Q/D111A/V154FG156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
 G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,

G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023 Q023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 C/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/L075Q/V071I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q,
 N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q,
 N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V187T/T189Q/L264K,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V071I/R108K/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,

G023

D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R108K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D

Ejemplo 3

5 Actividad de hidrólisis de éster de variantes combinatorias de TLL

Se analizó la actividad de lipasa de las variantes de TLL creadas tal como se describe en el Ejemplo 2 en sustratos de butirato de p-nitrofenilo, caprilato (octanoato) de p-nitrofenilo y palmitato de p-nitrofenilo tal como se describe en el Ejemplo 1. El índice de rendimiento se calculó para las variantes en comparación con TLL (SEQ ID NO:1), o la secuencia de referencia, SEQ ID NO: 2.

10

Tabla 3-1: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 para la hidrólisis de butirato de p-nitrofenilo a pH 8.

A018K/L075D, D027N/E056K, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075R/L264R, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/E045F/N073R, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/L075D/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E056K/D130A/T189Q, G023K/E056K/V187T, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, N073R/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, V077I/D130A/V154I, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R, D048Q/D130A/G163P/L264R, E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/L075Q/N094R/D130A, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D048Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, E045F/A049V/G156W/V187T,	A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/L075Q/N094R/D130A, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D048Q/G163P/N233Q/L264R,	A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, E045F/A049V/G156W/V187T,
G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/V154I/G156W/V187N, L075G/G091Q/V187N/L264R, N011K/D027S/E056K/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, Q004D/D027N/S058M/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, T024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,	G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075Q/D130A/G156W/V187N, N011K/E056K/N233Q/P256T, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027S/I090F/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,	G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,

L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,	L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T,	L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,
L075R/D130A/V154I/4189Q/L264R,	L075R/D130A/V1874/4189Q/L264R,	N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T,
N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q,	N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T,	N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T,
N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,	P029E/N033D/E045F/L075D/4189D,	Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T,
Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T,	Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q,	S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,
S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,		S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,
A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,		A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,		A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,
A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,		A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W,
A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D,		A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T,
A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D,		A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T,		A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,
A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,		A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,		A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,		A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,		A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W,
A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R,		A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R,
A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D,		A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,
A018K/P029E/N033D/E045F/L075D/T189D,		D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R,		D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,		D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,
D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T,		D027Q/F0514/L075Q/D130A/V187H/L264R,
D027Q/S058M/L075R/D130A/V1874/I252Q,		D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,
D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D,		D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,		G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q,
G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,	G023K/E056K/L07	5R/D 130A/T189Q/L264R,
G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R,		G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R,
G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R,		G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q,
G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W,		G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,		G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,
G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,		G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R,
G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,		G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W,
G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R,		G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R,
K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,		
K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R,	K024A/L07	5QIV071I/N094 RID 130AIV 187N,
K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R,		L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q,
L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,		L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R,
L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,		N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,
N011K/D027S/E056K/S058M/I090F/P256T,		Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q,		S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,
S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,		A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N,		A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154J/V187Q,		A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,		A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R,
A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W,		A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D,		A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N,		A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,
A018K/K024A/L075Q/D130A/V154VG156W/V187T,		A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,		A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,		D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R,
D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,		D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R,		D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,		E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q,
G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R,	G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N,	

G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154J/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,	G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D110A/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T,
A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R108K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D	

Tabla 3-2: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento > 1 para la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/L075D, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/V154I, L075R/L264R, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/E045F/N073R, A018K/L075D/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/V187T, G023Q/A049V/T189D, G163P/L227M/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, P029E/N033D/E045F, V187N/T189Q/L264R, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D 111A/T189Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/S058M/G163P/L264R, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075R/D130A/L264R,		
G023Q/A049V/V077I/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, Q004D/D027N/S058M/P256T, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, F051 T/S058M/L075Q/G091 C/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G 156W/L264R, S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S05 8M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S05 8M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N,		

S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/G023Q/L056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154J/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023 C/F051T/G091Q/D 130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q,
A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	

Tabla 3-3: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D130A/L264R, A018K/E045F/N073R, A018K/L075D/T189D, D027S/N033D/T189D, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G 156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091 C/D 130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,

G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R

Tabla 3-4: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 para la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo a pH 8.

A018K/L075D, D027N/E056K, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075R/L264R, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/E045F/N073R, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/L075D/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E056K/D130A/T189Q, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, V077I/D130A/V154I, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/L075D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/A049V/V077I/G156W,
G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075Q/D130A/G156W/V187N, N011K/E056K/N233Q/P256T, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051 T/L075Q/G091 C/D 130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,
G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/L075Q/D130A/L264R, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027S/I090F/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051 T/L075Q/G091 C/D 130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,

L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,	L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T,	L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,
L075R/D130A/V154I/4189Q/L264R,	L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R,	N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T,
N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q,	N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T,	N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T,
N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,	P029E/N033D/E045F/L075D/4189D,	Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T,
Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T,	Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q,	S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,
S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,		S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,
A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,		A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,		A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,
A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,		A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W,
A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D,		A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T,
A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D,		A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T,		A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,
A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,		A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,		A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,		A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,		A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W,
A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R,		A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R,
A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D,		A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,
A018K/P029E/N033D/E045F/L075D/T189D,		D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R,		D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,		D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,
D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P2564,		D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,
D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R,		D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D,
D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,		D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	F051	T/L075G/G091 C/D 130A/I252Q/L264R,
G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q,		G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,
G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,		G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R,
G023K/F0514/D130A/V187N/I252Q/L264R,	G023K/F051	T/G091 C/D 130AIV 187H/L264R,
G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/4189Q,		G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W,
G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,		G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,
G023K/N094R/D111A/G156W/V1874/L264R,		G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,
G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/E264R,		G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/F0514/L075Q/D130A/V187H/I252Q,		G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q,
G023Q/K024A/E075Q/D130A/V154I/G156 W,		
G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R,		G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R,
K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,		K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R,
K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N,		K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R,
L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q,		L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R,		L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,		N011K/D027S/E056K/S058M/I090F/P256T,
N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q,		Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q,		S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,
S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,		A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N,		A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,		A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,		A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R,
A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W,		A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D,		A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N,		A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,
A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T,		A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
A018K/L075Q/D111A/D130A/V154J/G156W/L264R,		A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R,
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,		D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,		D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R,		D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,		D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R,

D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154J/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187I/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V 187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D	D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
---	--

Tabla 3-5: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 para la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

A018K/L075D, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/V154I, L075R/L264R, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/E045F/N073R, A018K/L075D/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023Q/A049V/T189D,

G163P/L227M/L264R, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, V187N/T189Q/L264R, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/S058M/G163P/L264R, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, L075G/G091Q/V187N/L264R, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/S058M/D 130A/G 163P/L264R, D027E/S058M/D 137Q/G 163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G 156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051 T /E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L07 5 RID 130AIV 187T /I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R, S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/N233Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D 130A/G 163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
---	---

A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D	130A/V	154I/G156W,
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,		
A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,		
D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,		
G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,		
G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,		
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,		
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,		
G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,		
G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,		
A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018 K/G023 C/D027 S/P029E/L075 C/V 077I/R		
108 K/H 135 F/V 187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,		
N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,		
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,		
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,		
N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,		
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,		
A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,		
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,		
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T		

Tabla 3-6: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

D130A/L264R, A018K/E045F/N073R, A018K/L075D/T189D, D027S/N033D/T189D, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q,	
G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	

Tabla 3-7: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 8.

A018K/L075Q, D027S/N033D, D130A/L264R, K024A/L075Q, L227M/L264R, P029E/N033D, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A049V/V187T/T189D, D027S/N033D/T189D, E045F/N073R/L075D, G023K/V187N/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D,			
L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N073R/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, V077I/V187A/T189D, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N033D/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075Q/V187T/T189Q, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V187T/T189D, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/E056K/P256T, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/L075D/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027N/P256T, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q,			

G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I,	G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,	G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,	L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R,	L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R,
N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T,	N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,	N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q,
A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,		A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,
A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D,		A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N,		A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,		A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,
A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,		A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,		A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,		A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,		A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,		A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,		A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R,
A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R,		A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,		D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,		D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,		D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R,
D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,		D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D,
D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,		E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D,
G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,		G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W,		G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,		G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N,
G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R,		G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,
G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T,		G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T,
G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W,	G023Q/L075R/V154I/G	156W
K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,		IV187N/L264R,
K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N,		K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R,
K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R,		K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,		L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q,		N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,
A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,		Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,		A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W,		A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,
	A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,	
A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,		A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R,
A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W,		A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I,		187T,
A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D	130A/G	156W,
A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R,		A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,
A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,		A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,
A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R,		A018K/K024A/L075Q/D
D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R,		130A/G
D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,		156WIV187T/T189Q,
G023K/D027Q/F051T/L075G/D	130A/V	187H/L264R,
G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R,	G023	K/K024A/L075Q/D
G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R,		111 A/V
G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R,		154I/G156W/V
G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,		187N,
G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,		G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,		G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q,
K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,		G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,		G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,		K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,		
A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R,		
A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,		

A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W,
 A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W,
 A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
 D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D 130A/V
 187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R,
 K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D

Tabla 3-8: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento >1 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027S/N033D, D130A/L264R, L227M/L264R, P029E/N033D, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D,
 D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R,
 L075R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/L075D/T189D,
 A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027E/D137Q/G163P/L227M,
 D027E/L227M/N233Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D,
 D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D,
 D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R,
 D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075R/D130A/L264R,
 P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W,
 A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R,
 D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R,
 G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R,
 G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,
 G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,
 A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,
 A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,
 A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,
 A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,
 D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,
 D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,
 D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/S05 8M/L075R/D130A/V187T/I252Q,
 G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,
 G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,
 K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,
 A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W,
 A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
 D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,

G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,
---	--

Tabla 3-9: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

L227M/L264R, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	

Tabla 3-10: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 8.

A018K/L075Q, D130A/L264R, K024A/L075Q, L227M/L264R, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A049V/V187T/T189D, D027S/N033D/T189D, E045F/N073R/L075D, G023K/V187N/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N073R/L075D/T189D, V077I/V187A/T189D, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N033D/T189D, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075Q/V187T/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/V077I/V187T/T189D, L075Q/V077I/D130A/V187Q, P029E/N033D/L075D/T189D, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027N/P256T, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023K/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R,

A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/E075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, C/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154J/G156W/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,	A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D	G023

Tabla 3-11: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

D130A/L264R,	L227M/L264R,	A018K/L075D/T189D,	A018K/P029E/T189D,	D027S/N033D/T189D,
G023K/V187N/L264R,	L075G/D130A/V187H,	L075R/D130A/L264R,	L075R/D130A/V187T,	
A018K/D027S/P029E/T189D,	A018K/G023K/D111A/T189Q,	A018K/L075Q/V077I/N094R,		
D027E/L227M/N233Q/L264R,	D027S/N033D/L075D/T189D,	D027S/P029E/E045F/T189D,		
D027S/P029E/L075D/T189D,	D027S/P029E/N033D/E045F,	D027S/P029E/N033D/L075D,		
D048Q/D130A/G163P/L264R,	D130A/G163P/L227M/L264R,	G023K/D027Q/F051T/L075Q,		
G023K/L075R/D130A/L264R,	P029E/N073R/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N033D/L075D,		
A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W,	A018K/K024A/N094R/D130A/V187N,	A018K/P029E/N033D/N073R/L075D,		
D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R,	D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		
G023K/D027S/E056K/V187T/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187T/L264R,	G023K/E056K/L075R/D130A/V187T,		
G023K/E056K/L075R/V187T/L264R,	G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W,	G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q,		
G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,	K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,			
A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,			
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,			
A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,	D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,			
D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,			
D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,			
D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,	G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,			
G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,	G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,			

K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
---	---

Tabla 3-12: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

L227M/L264R, L075R/D130A/V187T, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, G023K/L075R/D130A/L264R, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	A018K/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027S/P029E/E045F/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,	A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F, D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,
A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,	

Tabla 3-13: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 para la hidrólisis de palmitato de *p*-nitrofenilo a pH 8.

A018K/E045F, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187T, G023K/L264R, K024A/L075Q, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/D027S/E045F, A018K/E045F/T189D, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/T189D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A049V/V187T/T189D, D027N/N233Q/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027S/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/G163P/L227M/L264R, D027Q/S058M/I090F/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/E045F/N073R/L075D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N, L075G/D130A/V187T/I252Q, K024A/L075Q/D130A/G156W, L075G/V187H/I252Q/L264R, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/T189D, P029E/N033D/L075D/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T,		
Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/N233Q/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,		

N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023KID130AIV154I/G156WIV187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075QIV154I/G156WIV187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075RID130AIV187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,
S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R,	S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/N094R/V154PG156W/V187N/L264R,

G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R,	G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	

Tabla 3-14: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento > 1 para la hidrólisis de palmitato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/E045F, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/L075D/T189D, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G163P/L227M/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, Q004D/D027S/P256T, V187N/T189Q/L264R, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/G163P/L227M/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R,		
E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, P029E/N073R/L075D/T189D, S058M/G163P/L227M/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,	F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, Q004D/D027N/E056K/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/L07 5G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L07 5Q/G091Q/I252Q/L264 R, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G 156W, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R,	F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, L075G/V187H/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L07 5Q/G091Q/I252Q/L264 R,

D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/GL56W/V187T/T189Q, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091 C/D130A/V1 87H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	

Tabla 3-15: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de palmitato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D130A/L264R, D130A/V187T, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, Q004D/D027S/P256T, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, L075G/V187H/I252Q/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R

Tabla 3-16: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 para la hidrólisis de palmitato de *p*-nitrofenilo a pH 8.

A018K/E045F, D027S/N033D, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187T, G023K/L264R, K024A/L075Q, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/D027S/E045F, A018K/E045F/T189D, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/T189D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A049V/V187T/T189D, D027N/N233Q/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, E045F/L075D/T189D, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/E056K/L075R, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, N073R/L075D/T189D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/G163P/L227M/L264R,

D027E/S058M/G163P/L264R, D027S/E045F/N073R/L075D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, 187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, P029E/E045F/N073R/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R,	D027Q/S058M/I090F/P256T, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/K024A/L075R/V154I, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/V077I/D130A/V187Q, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,	D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D048Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V L075G/V187H/I252Q/L264R, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E,
D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V 187T/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/1,075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/K024A/A/187N/189Q/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/K024A/A/187N/189Q/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,

F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,	F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T,	D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,

A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V 187T/T189Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V 187T/T 189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	
N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, N011K/A018K/G023K/K024A/E075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	

Tabla 3-17: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 para la hidrólisis de palmitato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

A018K/E045F, D027S/N033D, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/L075D/T189D, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G163P/L227M/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, Q004D/D027S/P256T, V187N/T189Q/L264R, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/V187N/L264R, G023KID130AIV187T/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075RID130A/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, S058M/P029E/N233Q/L264R, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R,	D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
--	---

D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,

Tabla 3-18: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de palmitato de *p*-nitrofenilo a pH 8 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

D130A/L264R, D130A/V187T, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, Q004D/D027S/P256T, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G091Q/V1 87T/I252Q/L264R, L075G/V187H/I252Q/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023 K/D027S/E056K/V 187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	
D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, AO18K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R	D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D 130A/I252Q/L264R,

Tabla 3-19: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 6.

D027E/G163P, K024A/L075Q, P029E/N033D, A018K/D027S/E045F, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/V187T, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A049V/V187T/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N073R/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N033D/T189D, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075Q/D130A/V154I, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/L075D/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N,	
--	--

A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, NO11K/D027N/E056K/N233Q/P256T, NO11K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154FG156W/V187T, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R,	/	A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, NO11K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q,
G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, NO11K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R		G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,

Tabla 3-20: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento > 1 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 6 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027E/G163P, P029E/N033D, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, L075G/D130A/V187H, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075R/D130A/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,

A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H	D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154PG156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
--	---

Tabla 3-21: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 6 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/P029E/T189D, A018K/D027S/P029E/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W	D027S/N033D/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027S/P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D/T189D, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154PG156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	G023K/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, D027S/P029E/E045F/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154PG156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
--	---	---

Tabla 3-22: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 6.

D027E/G163P, A018K/N073R/L075D, G023K/V187N/L264R, L075Q/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/P029E/N033D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075Q/V077I/G156W/V187N, P029E/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/D111A/D130A/V187T, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, NO11K/D027N/E056K/N233Q/P256T, NO11K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V187T, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,	A018K/D027S/E045F, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/V187T, D027S/N033D/T189D, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/T189D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023Q/V077I/V187T, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023Q/E045F/A049V/T189D, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, NO11K/D027N/E056K/N233Q/P256T, NO11K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, A018K/G023K/L075Q/D130A/V187T, A018K/G023K/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,
--	--

D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, L056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075R/N094R/V154VG156W/V187N/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R	D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,
---	--

Tabla 3-23: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 6 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

D027E/G163P, L075G/D130A/V187H, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D130A/G163P/L227M/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H	A018K/L075D/T189D, L075R/D130A/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, G023K/D027Q/F051T/L075Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	G023K/V187N/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
---	--	--

Tabla 3-24: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo para la hidrólisis de caprilato (octanoato) de *p*-nitrofenilo a pH 6 en comparación con la SEQ ID NO: 2.

A018K/P029E/T189D,	D027S/N033D/T189D,	G023K/V187N/L264R,	L075R/D130A/V187T,
A018K/D027S/P029E/T189D,	A018K/L075Q/V077I/N094R,	D027S/P029E/E045F/T189D,	D048Q/D130A/G163P/L264R,
D027S/P029E/N033D/E045F,	D027S/P029E/N033D/L075D,	P029E/N073R/L075D/T189D,	A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W,
D130A/G163P/L227M/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187T/L264R,	G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W,	A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,
A018K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,	A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,	D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,	G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
A018K/K024A/E075Q/N094R/V154I/G156W,	A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,	D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,			
A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,			
D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R,			
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W			

Tabla 3-25: A continuación se muestran variantes de TLL con una relación de actividad específica pNPP/pNPB o pNPO/pNPB aumentada en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/E045F,	D111A/L264R,	D130A/V187T,	G023K/L264R,	L075R/L264R,	S058M/L264R,	V187T/L264R,
A018K/E045F/T189D,	A018K/G023K/L075Q,	A018K/N033D/T189D,	D027N/N233Q/P256T,	D027N/N233Q/P256T,	D027Q/S058M/P256T,	D111A/D130A/L264R,
D027Q/S058M/P256T,	D111A/D130A/L264R,	D130A/V154I/G156W,	D130A/V187N/L264R,	F051T/I252Q/L264R,	G023K/D130A/L264R,	G023K/E056K/V187T,
G023K/D130A/L264R,	G023K/E056K/V187T,	G023K/L075R/L264R,	G023K/V187T/L264R,	G163P/L227M/L264R,	L075Q/V187T/L264R,	Q004D/D027S/P256T,
A018K/D130A/G156W/V187T,	A018K/G023K/D111A/T189Q,	A018K/G023Q/A049V/V187T,	A018K/G023Q/V077I/G156W,	D027E/D048Q/G163P/L264R,	D027S/D130A/I252Q/L264R,	D048Q/D130A/G163P/L264R,
D027E/D130A/N233Q/L264R,	D027E/G163P/L227M/L264R,	D027S/N033D/E045F/T189D,	D111A/D130A/V187T/L264R,	E056K/D130A/V187N/L264R,	F051T/L075G/I252Q/L264R,	F051T/L075Q/I252Q/L264R,
G023K/D130A/V187N/L264R,	G023K/D130A/V187T/T189Q,	G023Q/E045F/A049V/V187T,	G023Q/G091Q/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/L264R,	K024A/D130A/V154I/V187T,	N011K/S058M/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027S/P256T,	S058M/G163P/L227M/L264R,	A018K/D130A/G156W/V187N/L264R,	A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D,			
A018K/G023K/K024A/D130A/V154I,	A018K/G023K/V077I/D130A/V187N,	A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T,				

A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, L056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D 130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/S05 8M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,	A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/N154I/G156W N187N/T189Q, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/E056K/D130A/N187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,	D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V1 87N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/N187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D 130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,

F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, C/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R,
	G023

Tabla 3-26: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ y relación de actividad específica pNPP/pNPB o pNPO/pNPB aumentada en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/E045F, D111A/L264R, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/N033D/T189D, D027Q/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187N/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187T/L264R, G163P/L227M/L264R, L075Q/V187T/L264R, Q004D/D027S/P256T, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/V077I/G156W, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R,	D027S/D130A/I252Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D 130AN 154IN187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/N233Q/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/L075R/V 154I/T 189Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130AN154I/G156WN187N/T189Q, L056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D 130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075QN187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, NO11K/D027N/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077IV154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
---	---

D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/N077I/D130A/G156W/N187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R,

Tabla 3-27: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ y pNPP/pNPB o pNPO/pNPB $\geq 50\%$ de la relación de actividad específica máxima en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D130A/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, L075G/V187H/I252Q/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R,	D027Q/S058M/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, Q004D/N011K/D027S/P256T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R,	F051T/I252Q/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, Q004D/N011K/D027S/P256T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R,	A018K/G023K/D111A/T189Q, D027S/N033D/E045F/T189D, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R,
--	--	--	--

D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	F051T/D130AN187T/I252Q/L264R,	F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,
F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R,	F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187N/L264R,
G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q,	G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,
N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,		A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,
A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,		D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,		D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,
D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,		D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
F051T/E056K/D130AN187N/I252Q/L264R,		F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,		G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R,
G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,		G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,		G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,		L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
A018K/K024A/D130A/V154I/G156 W/V187T/L264R,		D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,
D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R,		D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R,
F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,		F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R,		G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R,		G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,		
G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R,		
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		
G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		
D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		
G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R		

Tabla 3-28: A continuación se muestran variantes de TLL con una relación de actividad específica pNPP/pNPB o pNPO/pNPB aumentada en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/E045F,	D130A/V187T,	G023K/L264R,	S058M/L264R,	A018K/E045F/T189D,	A018K/G023K/L075Q,
D027N/N233Q/P256T,	D027Q/N233Q/P256T,	D130A/V187N/L264R,	F051T/I252Q/L264R,	G023K/D130A/L264R,	G023K/V187T/L264R,
Q004D/D027S/P256T,	D027E/D130A/N233Q/L264R,	D027E/G163P/L227M/L264R,	D027S/D130A/I252Q/L264R,	D027S/E045F/N073R/L075D,	D048Q/D130A/G163P/L264R,
E056K/D130A/V187N/L264R,	F051T/D	130A/I252Q/L264R,	F051T/L075G/I252Q/L264R,	G023K/D130A/V187N/L264R,	G023K/E056K/L075R/L264R,
F051T/L075Q/I252Q/L264R,	G023K/D130A/V187N/L264R,	G023Q/E045F/A049V/V187T,	G023Q/E045F/L075Q/G156W,	G023Q/L075Q/V	187T/L264R,
G023K/L075R/V187T/L264R,	G023Q/G091Q/I252Q/L264R,	L075G/D130A/V187T/I252Q,	L075G/V187H/I252Q/L264R,	Q004D/N011K/D027S/P256T,	S058M/G163P/L227M/L264R,
N011K/S058M/N233Q/P256T,	P029E/E045F/N073R/T189D,	A018K/D130A/G156W/V187N/L264R,	A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D,	D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R,	D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R,
S058M/G163P/L227M/L264R,	S058M/L075Q/I252Q/L264R,	D027E/D130A/G163P/L227M/L264R,	D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,	D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R,
A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D,	D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R,	D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R,	D027S/P029E/N033D/E045F/N073R,	D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R,	D027S/N033D/E045F/N073R,
D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R,	D027S/N033D/E045F/N073R/L075D,	D027S/P029E/N033D/E045F/N073R,	D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R,	D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,
E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R,	F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,	F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187N/L264R,	F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187N/L264R,
F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R,	F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R,	G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D,	G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T,	G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R,
G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,	G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D,	G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R,	A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R,	G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R,	D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R,	D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,	G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,	L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,	D027Q/F051T/G091	C/D	130A/I252Q/L264R,
A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q,		D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,		
A018K/K024AN077I/N094R/D	130A/G	156W,			
D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R,					
D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,					
D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,					
D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,					
D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,					
D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,					

D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/N187H/I252Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, A018K/K024A/N094R/D 130A/G156W/V 187T/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, 8M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/N187T/I252Q/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091 C/V 187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, NO 11 Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, C/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/N154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R	G023Q/F051T/L075R/G091 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,

Tabla 3-29: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 y relación de actividad específica pNPP/pNPB o pNPO/pNPB aumentada en comparación con SEQ ID NO: 2.

A018K/E045F, D130A/V187T, G023K/L264R, S058M/L264R, D130A/V187N/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/V187T/L264R, Q004D/D027S/P256T, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051 T/D 130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V 187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/F051T/N187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L07 5G/G091 C/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D 130A/I252Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,

D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/E056K/D130AN187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/N187T/I252Q/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/F051 T/G091 C/V 187N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/K024A/N094R/D 130A/G156W/V 187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R	

Tabla 3-30: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 y pNPP/pNPB o pNPO/pNPB $\geq 50\%$ de la relación de actividad específica máxima en comparación con la SEQ ID NO: 2.

D130A/V187T, F051T/I252Q/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, L075G/V187H/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/D130AN187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/L075Q/D130AN187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/D130AN187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V1 87N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/K024A/D130A/V154I/G156 W/V187T/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R,	
--	--

G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,	G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	
G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R	

Tabla 3-31: A continuación se muestran variantes de TLL con relación de actividad específica pNPB/pNPP aumentada en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/L075D, A018K/T189D, D027N/E056K, D027N/N233Q, D027S/N033D, D027S/P256T, D130A/L264R, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V187T, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, A018K/V154I/G156WN187T, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027N/E056K/S058M/P256T, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/E056K/I090F/P256T, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W,	E045F/L075Q/G156WN187T, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/V154I/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027S/E056K/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/N073R/L075D/T189D, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/P029E/E045F/N073R/L075D, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D130A/V187T, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A,	E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, Q004D/D027N/S058M/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D130A/V187T, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,
--	---	---

G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156 W/V187N/T189Q, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, V077I/D130AN154I/G156WN187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/L075QN077I/N094R/V154I, A018K/K024A/L075Q/N094RN154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D111AN154I/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130AN187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D 130AN187T /I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W,	A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075QN077I/G156WN187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156WN187TIT189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/L075Q/D111A/V154J/G156W/V187N, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130AN154I/L264R, G023Q/K024A/L075Q/D130AN154I/G156W,
G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075QN077I/N094RN154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/L075RN077I/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091 C/V 187T/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,	K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156WN187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154FG156W/V187T, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130AN187H/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R,

G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D11A/D130A/V154I/L264R, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075QN077I/D130AN154I/G156W, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075QN077I/G156WN187T/T189D, 154I/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075RID130AN187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D130AN154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154FG156W/V187T7F189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,	G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,
G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075QN077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075QN077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	

Tabla 3-32: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ y relación de actividad específica pNPB/pNPP aumentada en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/L075D, D027S/N033D, D027S/P256T, D130A/L264R, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/V154I, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/G156W, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, V187N/T189Q/L264R, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/N073R/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/N154I/G156W, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q,	A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/N187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/N187Q, G023Q/L075Q/N077I/D130A/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, V077I/D130A/N154I/G156W, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W,	A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/N187T/I252Q, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130A/N154I/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,
---	---	--

A018K/G023Q/L075RN077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N01 N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156WN187Q, A018K/G023K/K024A/L075QN077I/D130AN154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075RID130AN187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018 K/G023 C/D027 S/P029E/L075 C/V 077I/R 108 K/H 135 F/V 187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075QN077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	A018K/K024A/L075Q/D130AN154I/G156W/V187T, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,
--	---

Tabla 3-33: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ y pNPB/pNPP $\geq 50\%$ de la relación de actividad específica máxima en comparación con TLL de SEQ ID NO:

A018K/L075D, D027S/P256T, E045F/N073R, K024A/V154I, N094R/G156W, A018K/E045F/N073R, A018K/L075D/T189D, D027S/N033D/T189D, E056K/D130A/L264R, G023Q/A049V/T189D, K024A/D130A/V154I, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/L075D, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/L075D/T189D,	D027S/P029E/E045F/N073R, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023Q/A049V/V077I/G156W, N033D/E045F/N073R/T189A, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V 187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, V077I/D 130AN154I/G 156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/K024AN077I/D130AN154I/G156W, K024A/L075QN077I/N094R/D130A/V187N, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075QN077I/N094RN154I/G156W, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075QN077I/D130AN154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018 K/G023 C/D027 S/P029E/L075 C/V 077I/R 108 K/H 135 F/V 187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075QN077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D
---	---

Tabla 3-34: A continuación se muestran variantes de TLL con relación de actividad específica pNPB/pNPP aumentada en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/L075D, D027N/E056K, D027S/N033D, D027S/P256T, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023Q/A049V/T189D, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V187T, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/G156W/V187N, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, N011K/D027S/S058M, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, A018K/V154I/G156W/V187T, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027N/E056K/S058M/P256T, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E045F/N073R/T189D, D027S/E045F/D111A/V154I, D027S/E056K/I090F/P256T, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N, L075G/G091Q/V187N/L264R, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/E056K/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/E056K/N233Q/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N033D/L075D/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T,		
A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/N187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023 K/L075 C/D111A/D130AN187T, G023K/L075Q/D130AN154I/T189Q, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023 C/L075 QN077I/D 130A/G 156W, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075RID130AN154I/T 189Q/L264R, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/L264R, P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094RN154I/G156W,		

A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130AN187T/I252Q, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075QN077I/N094RN154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/L075RN077I/N094R/G156W/V187N, D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130AN187H/L264R,	A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130AN187H/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T /I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, L075Q/D111A/D130AN154I/G156W/T189Q, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q,
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130AN154I/G156W/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V 154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156WN187Q, A018K/G023K/K024A/L075QN077I/D130AN154I/G156W, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075QN077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130AN154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130AN154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130AN154I/G156W/V187N, 077I/R108K/H135F/V187H,	G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130AN154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D11A/D130A/V154I/L264R, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V

G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/N077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	G023
---	------

Tabla 3-35: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 y relación de actividad específica pNPB/pNPP aumentada en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/L075D, D027S/N033D, D027S/P256T, D130A/V187N, E045F/N073R, K024A/V154I, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, D027E/S058M/G163P, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023Q/A049V/T189D, G023Q/K024A/G156W, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187T/L264R, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D,	
A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077PG156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D 130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/K024A/N077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N,	

N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156WN187Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N077I/D130AN154I/G156W,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/N077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130AN154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D

Tabla 3-36: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 y pNPB/pNPP $\geq 50\%$ de la relación de actividad específica máxima en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO 2.

A018K/L075D, D027S/P256T, E045F/N073R, K024A/V154I, N094R/G156W, A018K/E045F/N073R,
 A018K/L075D/T189D, D027S/N033D/T189D, E056K/D130A/L264R, G023Q/A049V/T189D, K024A/D130A/V154I,
 L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F,
 A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D,
 D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D,
 D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R,
 D027S/P029E/N033D/L075D, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T,
 G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W,
 L075G/G091Q/V187N/L264R, N011K/D027S/N233Q/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A,
 P029E/N073R/L075D/T189D, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D,
 A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N,
 A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T,
 G023K/E056K/L075RN187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T,
 Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, V077I/D130AN154I/G156W/V187N,
 A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,
 A018K/G023K/L075Q/V077J/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,
 D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,
 D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q,
 G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R,
 G023Q/K024AN077I/D130AN154I/G156W, K024A/L075Q/N077I/N094R/D130A/V187N,
 Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/N077I/N094RN154I/G156W,
 A018K/G023Q/L075RN077I/N094R/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N077I/D130AN154I/G156W,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/N077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D

5 Ejemplo 4

Estabilidad térmica de variantes combinatorias de TLL.

La estabilidad térmica de las variantes de TLL creadas tal como se describe en el Ejemplo 2 se sometió a ensayo tal como se describe en el Ejemplo 1 (ensayo de termoestabilidad). El índice de rendimiento se calculó para las variantes en comparación con TLL de SEQ ID NO:1, o la secuencia de referencia, SEQ ID NO: 2.

Tabla 4-1: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 en el ensayo de termoestabilidad.

A018K/D027S, A018K/L075D, A018K/L075Q, A018K/T189D, D027E/G163P, D027N/E056K, D027N/N233Q, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/T189Q, D130A/V187N, D130A/V187T, E045F/N073R, G023K/D130A, G023K/L264R, G023Q/L075Q, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, L075R/L264R, L227M/L264R, N011K/D027S, N073R/L075D, N094R/G156W, P029E/N033D, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/A049V/V187T, A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N033D/T189D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/T189Q/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/L264R, E056K/D130A/T189Q, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/D130A/G156W, G023Q/E056K/L075R, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, K024A/D130A/V154I, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/N094R/V154I, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187T/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, Q004D/N233Q/P256T, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/D027S/E045F/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/K024A/D130A/G156W, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V077I/N094R,

A018K/L075Q/V187T/T189D, A018K/P029E/N033D/L075D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027N/E056K/S058M/P256T, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/E045F, D048Q/D130A/G163P/L264R, D111A/D130A/V154I/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, D130A/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/L075Q/V187N/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/K024AN154I/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/L075Q/G156W/V187N, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/D130A/V154I/G156W, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027S/E056K/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/N073R/L075D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, S058M/L075Q/G091Q/I252Q,	A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, D130A/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075G/G091Q/V187N/L264R, L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V077I/N094R/G156W, L075R/D111A/V154I/G156W, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q,	A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/T189D, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/A049V/G156W/V187T, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130AN154I/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/E056K/N233Q/P256T, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, S058M/G163P/L227M/L264R,
S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,	A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L07 5G/G091 C/I252Q/L264R, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,	A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023K/D130AN154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V187T/L264R, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D,

D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q,	D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075RN154I/G156W/V187Q,	D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L07 5G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T,
L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T, Q004D/D027S/E056K/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D 137Q/G 163P/L227M/N233Q, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/V077J/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/K024A/V154J/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/G023Q/E075Q/V077I/V187T/T189D,	L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/P256T, N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D, A018K/E04517A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/L264R, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/V077J/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,	

A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, 130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, 8M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, 130A/D 137Q/G 163P/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q,	A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D D027L/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S05 D027S/E056K/S05 8M/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L07 5R/D G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094RN154IN187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R,
---	--

G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/D130AN154I/V G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,	187N,	G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E04517A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075QN154I/G156WN187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/D130A/V154J/G156W/V187N/L264R, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130AN187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130AN187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094RN154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075QN077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q,

D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/N187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023 C/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,	D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023 K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023 C/E056K/L075 C/D130A/N154I/G 156W /T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/N077I/D130A/G156W/N187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D11A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W,	G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,

A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
 A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
 D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233
 C/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
 F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 G023K/L075Q/D111A/V154PG156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
 G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075RID130A/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/L075QN077I/N094R/D130AN154I/G156W/V187Q,
 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q,

N011K/G023K/D027S/L075RN154I/G156W/V187N/T189Q,
 N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q,
 N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V187T/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156WN187N,
 A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,

N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075QN187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075QN077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135FN187H,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130AN154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D

Tabla 4-2: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento >1 en el ensayo de termoestabilidad en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/L075D, D027E/G163P, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, E045F/N073R, G023K/L264R, K024A/V154I, L075R/L264R, L227M/L264R, N094R/G156W, P029E/N033D, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/L075DAT189D, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/G156W, G163P/L227M/L264R, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, Q004D/D027S/P256T, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D,		
A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/N033D/L075D/T189D, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D048Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, K024A/D130A/V154I/V187T, L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R,	A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/K024A/D130A/G156W, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/L075Q/G156W/V187T, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q,	A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/P029E/L075D/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, G091Q/V187T/I252Q/L264R, L075G/G091Q/V187N/L264R, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q,
S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/E056K/D111 A/V 187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091 C/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,		A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,

D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V 187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/N154I/G156W, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/I,075G/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/N154I/G156W/N187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/N077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,	D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T /I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/V077I/N094R/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, C/E056K/L075Q/D 130AN154I/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/D111A/V154J/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,

A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075QN154I/V187N/T189Q/L264R,	A018K/K024A/L075QN077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075RID130AN187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, 130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075QN077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/A018K/G023K/K024A/E075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130AN154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	

Tabla 4-3: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de termoestabilidad en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

E045F/N073R,	A018K/E045F/V187T,	A018K/V154I/G156W,	D111A/D130A/L264R,	V187N/T189Q/L264R,
A018K/D111A/G156W/T189Q,	A018K/D130A/G156W/V187T,	A018K/E045F/A049V/G156W,		
A018K/G023Q/V077I/G156W,	A018K/D027S/E045F/L075D/T189D,	A018K/D130A/G156W/V187N/L264R,		
A018K/G023K/D130A/V154I/G156W,	A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W,	D027S/E056K/D111A/V187N/L264R,		
G023K/K024A/D111A/D130A/V187T,	G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,		
S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q,		S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,		
A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,		A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D,		
A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q,		A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,		
D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,		G023K/K024A/L075Q/D111A/D1A/D130A/T189Q,		
G023K/K024A/L075R/D	130AN154I/V187N,	G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,		
G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,	G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,	G023		
C/E056K/L075Q/D	130AN154I/L264R,	A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,		
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,		A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,		
A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W,		A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,		
A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,		A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R,		
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,				
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,				
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,				
A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,				
G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,				
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,				
G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,				
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,				
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,				
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,				
A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,				
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,				
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T				

5 Tabla 4-4: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 en el ensayo de termoestabilidad.

A018K/D027S,	A018K/L075D,	A018K/L075Q,	A018K/T189D,	D027E/G163P,	D027S/N033D,	D027S/P256T,
D111A/L264R,	D130A/L264R,	D130A/T189Q,	D130A/V187N,	D130A/V187T,	E045F/N073R,	F051T/L075R,
G023K/D130A,	G023K/L264R,	G023Q/L075Q,	K024A/L075Q,	K024A/V154I,	L075Q/D130A,	L075Q/G156W,
L075R/L264R,	L227M/L264R,	N011K/D027S,	N073R/L075D,	P029E/N033D,	S058M/L264R,	V187T/L264R,
A018K/A049V/L075Q,	A018K/A049V/V187T,	A018K/D027S/N073R,	A018K/D027S/T189D,	A018K/E045F/V187T,		
A018K/G023K/G156W,	A018K/G023K/L075Q,	A018K/G023Q/L075Q,	A018K/K024A/V154I,	A018K/L075D/T189D,		
A018K/L075Q/G156W,	A018K/L075Q/V187T,	A018K/N033D/L075D,	A018K/N033D/T189D,	A018K/N073R/L075D,		
A018K/P029E/T189D,	A018K/V154I/G156W,	D027E/S058M/G163P,	D027N/N233Q/P256T,	D027N/S058M/P256T,		
D027Q/N233Q/P256T,	D027Q/S058M/P256T,	D027S/L075Q/G091Q,	D027S/N033D/T189D,	D027S/N073R/L075D,		
D027S/N233Q/P256T,	D027S/S058M/P256T,	D111A/D130A/L264R,	D130A/T189Q/L264R,	D130A/V154I/G156W,		
D130A/V187N/L264R,	D130A/V187T/L264R,	E045F/L075D/T189D,	E045F/N073R/L075D,	E056K/D130A/L264R,		
E056K/D130A/T189Q,	G023K/D130A/L264R,	G023K/D130A/V187T,	G023K/E056K/V187T,	G023K/L075R/L264R,		
G023K/V187N/L264R,	G023K/V187T/L264R,	G023Q/A049V/T189D,	G023Q/D111A/L264R,	G023Q/D130A/G156W,		
G023Q/E056K/L075R,	G023Q/K024A/G156W,	G023Q/L075Q/V187T,	G163P/L227M/L264R,	K024A/D130A/V154I,		
K024A/L075Q/G156W,	K024A/L075Q/V077I,	L075G/D130A/V187H,	L075Q/D111A/D130A,	L075Q/D130A/V187T,		
L075Q/G156W/T189D,	L075Q/G156W/V187N,	L075Q/G156W/V187T,	L075Q/N094R/V154I,	L075Q/V077I/T189D,		
L075Q/V154I/V187T,	L075Q/V187T/L264R,	L075Q/V187T/T189D,	L075R/D130A/L264R,	L075R/D130A/V187T,		
L075R/V187N/L264R,	L075R/V187T/L264R,	N011K/D027S/S058M,	N011K/N233Q/P256T,	N073R/L075D/T189D,		
N094R/D130A/V187T,	P029E/E045F/L075D,	P029E/L075D/T189D,	P029E/N033D/L075D,	P029E/N073R/L075D,		
Q004D/D027S/P256T,	Q004D/N233Q/P256T,	S058M/L227M/L264R,	V077I/D130A/V154I,	V187N/T189Q/L264R,		
A018K/A049V/L075Q/T189D,	A018K/A049V/L075Q/V187T,	A018K/D027S/E045F/N073R,				
A018K/D027S/E045F/T189D,	A018K/D027S/N033D/L075D,	A018K/D027S/P029E/T189D,				
A018K/D111A/G156W/T189Q,	A018K/D130A/G156W/V187T,	A018K/E045F/A049V/G156W,				
A018K/E045F/A049V/V187T,	A018K/E045F/L075D/T189D,	A018K/E045F/L075Q/V187T,				
A018K/G023K/D111A/T189Q,	A018K/G023Q/A049V/T189D,	A018K/G023Q/A049V/V187T,				
A018K/G023Q/E045F/T189D,	A018K/G023Q/E045F/V187T,	A018K/G023Q/G156W/V187T,				
A018K/G023Q/L075Q/T189D,	A018K/G023Q/L075Q/V077I,	A018K/G023Q/L075Q/V187T,				
A018K/G023Q/L075R/D130A,	A018K/G023Q/V077I/G156W,	A018K/G023Q/V077I/V187T,				
A018K/G023Q/V187T/T189D,	A018K/K024A/D130A/G156W,	A018K/L075Q/G156W/T189D,				
A018K/L075Q/G156W/V187T,	A018K/L075Q/N094R/D111A,	A018K/L075Q/N094R/D130A,				

A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N033D/T189D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/E045F, D048Q/D130A/G163P/L264R, D111A/D130A/V154I/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075G/G091Q/V187N/L264R, L075G/V187H/I252Q/L264R, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/D130AN154I/G156W, L075Q/G156WN187T/L264R, L075QN077I/D130AN187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, L075R/D111A/V154I/G156W, NO11K/D027N/E056K/S058M, K/D027S/N233Q/P256T, NO11K/D027Q/S058M/P256T, NO11K/E056K/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D,	A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075G/V187H/I252Q/L264R, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/D130AN187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, NO11K/D027Q/S058M/P256T, NO11K/E056K/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R,	A018K/N073R/L075D/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027N/E056K/S058M/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/T189D, D111A/D130A/V154I/G156W, D130A/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/L075Q/G156W/V187N, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/D130AN154I/G156W, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T/L264R, NO11K/D027S/E056K/P256T, NO11K/G023K/L075Q/D111A, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D,
A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E,	A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,	A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/L264R, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R,

D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R,	D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,
D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D130A/V154VG156W/V187N/T189Q,	E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D,	E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R,
E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R,	E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R,	E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
E056K/N094R/G156W/V187N/L264R,	F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,	F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,
F051T/L075G/G091Q/D 130A/L264R,	F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R,	F051T/L075Q/G091Q/D 130A/L264R,
F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R,	F051T/L075R/V187N/I252Q/L264R,	F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q,
G023K/D027S/E056K/V187T/L264R,	G023K/D111A/V154I/V187T/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187N/L264R,
G023K/E056K/D130A/V187T/L264R,	G023K/E056K/L075R/V187N/L264R,	G023K/E056K/L075R/V187T/L264R,
G023K/K024A/D111A/D130A/V187T,	G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q,	G023K/K024A/L075R/D130A/G156W,
G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T,	G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R,	G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q,
G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W,	G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,
G023K/L075R/D130A/V187T/L264R,	G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q,	G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D,
G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T,	G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D,	G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R,	G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D,	G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q,	G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N,	G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q,	G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I,	G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q,
G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A,	G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I,	G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R,
G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,
G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,	G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T,
K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N,	K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N,	K024A/L075R/D111A/V154I/V187T,
K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q,	K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,	L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q,	L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R,	L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,
L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T,	L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,	L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
L075R/D111 A/D 130A/V187N/T189Q,	L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R,	
L075R/D 130A/V187TIT189Q/L264R,	L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R,	L075R/V077I/N094R/V154I/G156W,
N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T,	N011K/D027N/E056K/S058M/P256T,	N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,
N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T,	N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T,	N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,
N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q,	N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q,	P029E/N033D/K074S/L075D/T189D,
P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T,
Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T,	Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T,	Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q,	S058M/D130A/D137Q/G163P/E264R,
S058M/D 130A/G 163P/L227M/L264R,	S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	
S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q,	S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D,		A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D,
A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D,		A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D,
A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/4189Q,		A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N,		A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q,		A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,		A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,
A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I,		A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W,		A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,
A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T,		A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D,
A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I,		A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,
A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D,		A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,		A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,
A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q,		A018K/G023Q/L075Q/G156W/V1874/T189D,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,		A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,		A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,		A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,		A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,
A018K/K024A/L075Q/V077J/D 130A/V 187N,		A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,
A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W,		A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,
A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R,	A018K/L075Q/D 130A/V 154I/T 189Q/L264R,	
A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R,		A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D,		A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,
D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R,	D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,	D027E/D048Q/D 130A/G 163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,		

D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, 130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, C/D 130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023 K/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023 K/K024A/L075Q/D130A/I252Q/L264R, C/N094R/D 130A/G 156W, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023 C/E056K/L075 C/D 130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N,	D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027L/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051 T/G091 Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023 K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023 K/K024A/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187T, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/F051T/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N11K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187NAT189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/4189D, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P2564, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N,
G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D 130A/G 156W, A018K/G023 C/K024A/L075 R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W,	G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N11K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187NAT189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/4189D, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P2564, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N,

A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,	A018K/K024A/D 130A/V 154I/G156W/V 187T/L264R,
A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R,	A018K/K024A/L075Q/D 130A/G 156W/V187T/T189Q,
A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T,	A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
A018K/K024A/N094R/D 130A/G156W/V 187T/L264R,	A018K/L075Q/D 111 A/D 130A/V 154I/G156W/L264R,
A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,	A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R,
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R,	D027E/S05 8M/D 130A/D 137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q,	D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,
D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	D027S/F511T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R,	D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D,	D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R,	D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/L227M/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
E056K/L075 C/D 111 A/D 130A/G156W/V187N/T189Q,	F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,
F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
G023K/D027Q/F051T/L075G/D 130A/V 187H/L264R,	G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q,
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N,	G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q,
G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q,	G023 K/K024A/L075Q/D 111 A/D 130A/T 189Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,	G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N,	G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,	G023 K/L075Q/D 111 A/D 130A/V 154I/G156W/L264R,
G023K/L075Q/D 111 A/V 154I/G156W/T 189Q/L264R,	G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R,	G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R,	G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N,	G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q,
G023Q/E056K/L075Q/D 111 A/G156W/V 187N/L264R,	G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,	G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V1 87H/I252Q/L264R,	G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/S058M/G091Q/D 130A/I252Q/L264R,	G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,	G023Q/L075G/G091Q/D 130A/V 187T/I252Q/L264R,
G023Q/L075Q/D 111 A/D 130A/V 154I/G156W/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,	G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N,
G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,	G023Q/S058M/L075G/G091Q/D 130A/I252Q/L264R,
K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,	

K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, 130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D 111 A/V 154I/G15 6 W/V 187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D 130A/V 154I/G156W/V 187N, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D 130A/I252Q/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/D 111 A/D 130 A/V 154I/G15 6 W/V 187N/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q, N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G 156W/T189Q, N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V187T/T189Q/L264K, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
--	---

A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018 K/G023 C/E045 F/A049 V /N073 S/L075 C/R 108 K/V 187T/T 189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D 111 A/D 130A/V 154I/G156W/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D 130A/V 154I/G156W/V 187N/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G 156W/V 187N/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T7F189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,									
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D									

Tabla 4-5: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de termoestabilidad en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/L075D, D027E/G163P, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, E045F/N073R, F051T/L075R, G023K/L264R, K024A/V154I, L075R/L264R, L227M/L264R, P029E/N033D, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/G156W, G163P/L227M/L264R, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, Q004D/D027S/P256T, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/K024A/D130A/G156W, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W, D130A/G163P/L227M/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W,	
G023Q/L075Q/D130A/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075R/D130A/V187T/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091C/D130A/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q,	K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q,

G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,	G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R,
G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,	K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,
L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,	N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,	N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,
Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T,	S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L264R,	S058M/D 130A/G 163P/L227M/L264R,
S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q,	S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q,
S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,	A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q,
A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D,	A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D,	A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,
A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,	A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,	D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R,	D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,
A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q,	D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,	D027E/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R,	D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,	D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,	D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,	D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R,	D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R,	D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R,	F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
130A/G 163P/N233Q/L264R,	G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,	G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	G023K/D30A/V154I/G156W/V187T/L264R,	G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,	G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,	G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,	G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,
D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,		
D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,		
D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,		
D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,		
D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,		
D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,		
F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R,		
G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,		
G023K/D30A/V154I/G156W/V187T/L264R,		
G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,		
G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,		
G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,		
G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,		
G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R,	G023Q/D027S/L075G/D 130AIV 187H/L264R,	G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q,
G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q,	G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R,	G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,
G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,	G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q,	G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W,
G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,	K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,	K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N,
G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N,	Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T,	Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T,
G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/N233Q/L264R,	S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/N233Q/L264R,
K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R,	A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,
L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,	A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,
Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,	A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,	A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T,
137Q/G 163P/L227M/L264R,	A018K/K024A/N094R/D 130A/G156W/V 187T/L264R,	D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,
A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,	D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R,	D027E/S05 8M/D 130A/D 137Q/G163P/L227M/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W,	D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,	D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	
A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,		
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,		
D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,		
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,		
D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R,		
D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,		
D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		
D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		
D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,		

[illegible]

Tabla 4-6: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de termoestabilidad en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/L075D, G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	E045F/N073R, L075R/V187N/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027L/S058M/D130A/G163P/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	A018K/E045F/V187T, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, L075G/G091Q/V187N/L264R, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q,
--	--	--

S058M/D	130A/G	163P/L227M/L264R,	S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	
S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q,			D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R,	
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,			D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R,			D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R,	
D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D	130A/D	137Q/G	163P/L227M/L264R,
D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,				D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,				D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,				D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,	D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,	D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027S/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,				D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,				F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,				G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R,	G023	C/E056K/L075	C/D	130A/V154I/L264R,
G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,				G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,	S058M/D	130A/D	137Q/G	163P/L227M/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/130A/V187H/I252Q,				S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
137Q/G163P/N233Q/L264R,				D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,				D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,				D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,				C/L264R,
D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,				D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R,				D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,				G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N,
G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R,				G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,				N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q,
D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,				
D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233				C/L264R,
D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,				
G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,				
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,	G023Q/D027S/F051	T/S05	8M/G091	C/D130A/V1
87N/I252Q,	G023Q/D027S/S05	8M/G091	C/D130A/V1	87H/I252Q/L264R,
G023Q/D027S/S05	8M/G091	C/D130A/V1	87H/I252Q/L264R,	G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V1
87H/I252Q/L264R,	G023Q/F051	T/L075R/G091	C/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,				
D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,				
N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154RV187T/T189Q,				
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D				

Ejemplo 5

- 5 Estabilidad en detergente de variantes combinatorias de TLL.

La estabilidad en detergente de las variantes de TLL creadas tal como se describe en el Ejemplo 2 se sometió a ensayo tal como se describe en el Ejemplo 1 (ensayo de estabilidad en detergente). El índice de rendimiento se calculó para las variantes en comparación con TLL de SEQ ID NO:1, o la secuencia de referencia, SEQ ID NO: 2.

10 **Tabla 5-1: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 en el ensayo de estabilidad en detergente.**

A018K/D027S, A018K/L075Q, A018K/T189D, D027E/G163P, D027N/E056K, D027N/N233Q, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/T189Q, D130A/V187N, G023K/D130A, G023Q/L075Q, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, N011K/D027S, N073R/L075D, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/L075Q, A018K/A049V/V187T, A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/T189D, A018K/N073R/L075D, A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/T189Q/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/D130A/G156W, G023Q/E056K/L075R, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V187T, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H,

L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T, N033D/E045F/L075D, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/E045F/A049V/T189D, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/K024A/D130A/G156W, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/P029E/N033D/L075D, A049V/L075Q/V077I/T189D, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R, D111A/D130A/V154I/E264R, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187T,	A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027N/E056K/S058M/P256T, D027Q/S058M/I090F/P256T, D027S/E056K/I090F/P256T, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/T189D, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R,	A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/T189Q, A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/V154I/G156W/V187T, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/A049V/G156W/V187T, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/L075Q/G156W/V187N,
---	--	--

G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/V154I/G156W, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/E056K/P256T, N011K/E056K/N233Q/P256T, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F/L075D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T,	G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V077I/N094R/G156W, L075R/D111A/V154I/G156W, N011K/D027N/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T,	K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/S058M/N233Q, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, Q004D/N011K/E056K/S058M, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/K024A/D 130A/G 156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D027E/D048Q/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T,
D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D 130A/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023K/L075Q/D130A/V187N/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q,	D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D 130A/D 137Q/G 163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/G091Q/D 130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111 A/D 130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/A049V/G156W/T 189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, G023Q/K024A/L075Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154FG156W/V187Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R,	D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D 130A/D 137Q/G 163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/G091Q/D 130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/L075QIV077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T,

L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,	L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T,	L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,
L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,	L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R,	L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R,
L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R,	L075R/V077I/N094R/V154I/G156W,	N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T,
N011K/D027N/E056K/S058M/P256T,	N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,	N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q,
N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T,	N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T,	N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T,
N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T,	N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,	N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q,
N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q,	P029E/N033D/E045F/L075D/T189D,	P029E/N033D/K074S/L075D/T189D,
P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027N/I090F/N233Q/P256T,
Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T,	Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T,
Q004D/D027S/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T,	Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q,	Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q,	Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T,
S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,	
A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D,	A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D,	
A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D,	
A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q,	A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N,	
A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I,	A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q,	
A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,	A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R,	
A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,	A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,	
A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I,	A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D,	
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W,	A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,	
A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D,	
A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,	A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D,	
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T,	A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,	
A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,	A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q,	
A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,	
A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,	
A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,	
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,	
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,	A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,	
A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,	A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W,	
A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,	A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,	
A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,		

D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q,	D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187NAT189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/V077PG156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154PG156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154J/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,

D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075R/N094R/V154PG156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077VG156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,	D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D 130A/V 187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,
G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,	G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N01 1 N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154J/V187N/T189Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,

G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/FO51T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023
C/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
N011K/G023K/L056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q,
N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W,
A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,

A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D 130A/V
 154I/G156W/V 187N/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154J/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10
 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D

Tabla 5-2: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de estabilidad en detergente en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027E/G163P, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/V187N, K024A/V154I, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/N033D/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/V154I/G156W, D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/G156W, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/N033D/L075D/T189D, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, E045F/A049V/G156W/V187T, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/V187T/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/K024A/D130A/G 156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E,	A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/K024A/D130A/G156W, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/N073R/T189D, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/G156W, K024A/D130A/V154I/V187T, N011K/D027S/N233Q/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/K024A/V154I/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/V154I/G156W, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E,	A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/V154I/G156W, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E,
D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/E075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023 K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D 130A/V 187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, F051T/L075G/G091Q/D 130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,	A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/K024A/D130A/G156W, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/N073R/T189D, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/G156W, K024A/D130A/V154I/V187T, N011K/D027S/N233Q/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/K024A/V154I/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/V154I/G156W, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E,	A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/V154I/G156W, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E,

G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,	G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/D137Q/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077J/D130A/V154J/V187T/T189Q, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	

Tabla 5-3: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de estabilidad en detergente en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027S/P256T,	K024A/V154I,	A018K/A049V/V187T,	A018K/K024A/V154I,	A018K/V154I/G156W,
D027N/S058M/P256T,	D027S/S058M/P256T,	G023Q/A049V/T189D,	L075Q/V187N/L264R,	N011K/N233Q/P256T,
P029E/N033D/E045F,	Q004D/D027S/P256T,	A018K/D111A/G156W/T189Q,	A018K/D130A/G156W/V187T,	
A018K/G023K/D111A/T189Q,		A018K/G023Q/A049V/V187T,	A018K/G023Q/V077I/G156W,	
D027N/S058M/N233Q/P256T,	D027Q/E056K/N233Q/P256T,			

D027S/N033D/E045F/T189D, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023Q/A049V/V077I/G156W, N011K/D027Q/S058M/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V154FG156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T,	D111A/D130A/V154I/G156W, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023Q/K024A/L075R/G156W, N011K/D027S/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q,
G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077J/N094R/D130A/G156W, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/E056K/L075R, G023Q/L075Q/V187T, I090F/N233Q/P256T, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T,

Tabla 5-4: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 en el ensayo de estabilidad en detergente.

A018K/D027S, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/L264R, G023K/D130A, G023Q/L075Q, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, N073R/L075D, P029E/N033D, A018K/A049V/L075Q, A018K/A049V/V187T, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N033D/F189D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T, D027S/S058M/P256T, D130A/V187T/L264R, E045F/L075D/T189D, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/E056K/L075R, G023Q/L075Q/V187T, I090F/N233Q/P256T, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T,
--

N033D/E045F/L075D, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027N/E056K/S058M/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/L056K/P256T,	N033D/E045F/L075D, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027N/E056K/S058M/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/L056K/P256T,	N033D/E045F/L075D, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027N/E056K/S058M/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/L056K/P256T,
N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, D027E/D048Q/L227M/N233Q/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R,	N011K/D027S/S058M/N233Q, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/N033D/E045F/L075D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,	N011K/E056K/N233Q/P256T, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R,

F051T/E075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075QIV077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T,	F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/P256T, N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T,	G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D130AIV154I/T189Q, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/K024A/L075Q/G156WIV187N, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/V077I/N094RI/154I/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T, Q004D/D027S/E056K/S058M/P256T,
Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, FOS1T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,	Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/N094RIV154I/G156W, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, K/E056K/L075R/D130AIV187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023K/K024A/L075QIV154I/G156WIV187Q,	
G023		

G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/V154FT189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,	G023	G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, C/E056K/L075 C/D 130AIV154I/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,
A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R,		A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q,

G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077RG156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077J/V154J/G156W/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,	G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154J/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T,
A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154J/V187N/T189Q/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,	D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,

G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154J/G156W/T189Q,
 N011K/G023Q/D027S/N094R/V154J/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154J/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,

A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D

Tabla 5-5: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de estabilidad en detergente en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/L075D, D027E/G163P, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/L264R, K024A/V154I, P029E/N033D, A018K/A049V/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, I090F/N233Q/P256T, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/N033D/L075D/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075R/D130A/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q,		
L075G/G091Q/V187N/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/E075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R,	N011K/D027Q/S058M/P256T, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/E075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	N011K/D027S/N233Q/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,

D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,	D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,

G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154J/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T

Tabla 5-6: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de estabilidad en detergente en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

D027S/N033D,	D027S/L075Q/G091Q,	D027S/N033D/T189D,	E056K/D130A/L264R,	G023K/D130A/L264R,
G023K/D130A/V187T,	G023K/V187N/L264R,	G023K/V187T/L264R,	L075G/D130A/V187H,	
A018K/D027S/P029E/T189D,	D027Q/E056K/N233Q/P256T,	D027S/N033D/E045F/T189D,		
D027S/N033D/L075D/T189D,	D027S/N033D/N073R/T189D,	D027S/P029E/L075D/T189D,		
D027S/P029E/N033D/L075D,	E056K/D130A/V187T/L264R,	G023K/D027Q/F051T/L075Q,		
G023K/D130A/V187N/L264R,	G023K/K024A/V154I/V187N,	G023K/L075R/D130A/L264R,		
G023K/L075R/V187T/L264R,	L075G/D130A/V187T/I252Q,	P029E/N073R/L075D/T189D,		
Q004D/D027Q/N233Q/P256T,	Q004D/N011K/D027S/P256T,	A018K/D027S/P029E/N033D/L075D,		
A018K/G023K/D130A/V154I/G156W,	D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R,	D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R,		
G023K/D027S/E056K/V187T/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187N/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187T/L264R,		
G023K/E056K/L075R/V187N/L264R,				

G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,	G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/L075G/G091Q/I252Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154RV187T/T189Q	

Ejemplo 6

5 Estabilidad en LAS de variantes combinatorias de TLL

La estabilidad en LAS de las variantes de TLL creadas tal como se describe en el Ejemplo 2 se sometió a ensayo tal como se describe en el Ejemplo 1 (ensayo de estabilidad en LAS). El índice de rendimiento se calculó para las variantes en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 o la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

Tabla 6-1: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 en el ensayo de estabilidad en LAS.

A018K/L075Q, A018K/T189D, D027E/G163P, D027N/E056K, D027N/N233Q, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/T189Q, D130A/V187N, D130A/V187T, G023K/D130A, G023Q/L075Q, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, N011K/D027S, N073R/L075D, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/L075Q, A018K/A049V/V187T, A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/T189D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/V154RG156W, E045F/L075D/T189D, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D130A/G156W, G023Q/E056K/L075R, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V187T, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075Q/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/N094R/V154I, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T, N033D/E045F/L075D, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D111A/G156W/F189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/E045F/L075Q/T189D,		
A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D137Q/G163P/L227M, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V077I/N094R/G156W, L075R/D111A/V154I/G156W, N011K/D027N/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T,	A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/K024A/D130A/G156W, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N073R/L075D/T189D, A049V/L075Q/V077I/T189D, D027N/E056K/S058M/P256T, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/L075Q/G156W/V187T, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187N, K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/E056K/N233Q/P256T, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T,	A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/V187T/T189D, A018K/P029E/N033D/L075D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/I090F/P256T, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/T189D, D111A/D130A/V154I/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/L075Q/D130A/G156W, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/V154I/G156W, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/E056K/P256T, N011K/E056K/S058M/P256T, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T,

Q004D/N011K/D027N/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q,	Q004D/N011K/D027Q/N233Q, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, F051 T/S058M/L075Q/G091 C/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W,	Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T,
G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T, Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,	G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/V077I/N094R/V154I/G156W, N011K/D027N/E056K/S058M/P256T, N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,	

A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I,	A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W,	A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,
A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D,
A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,
A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D,	A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T,	A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,
A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,	A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q,
A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,	A018K/K024A/E075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,	A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,
A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,	A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D,
A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,	D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,	D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,	D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,
D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,	D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,
D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,	D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q,
D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q,	G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,
G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R,	G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,	G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R,
G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,	G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R,
G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q,	G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q,
G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W,	G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,	G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N,
G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R,	G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,	G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D,
G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q,	G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R,
G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R,	G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R,
G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q,	G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T,
G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,	G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R,
G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,	G023Q/F051T/L075G/G091C/V187N/I252Q,
G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q,	G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q,

G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, 018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W,	G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N,
A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V1 87H/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, C/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,	A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D 130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D 130A/V 154I/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023 G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,

G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q, N011K/G023K/D027S/L075R/V154PG156W/V187N/T189Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, 156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, 54I/G156W/V187N, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, 077I/R 108 K/H 135 F/V 187H, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,	N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018 K/G023 C/D027 S/P029E/L075 C/V A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018K/G023Q/D027S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,

G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V	187N/L264R,
N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154RG156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, 8M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,	G023Q/D027S/F051T/E056K/S05
G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154J/G156W/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154RG156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D	

Tabla 6-2: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento >1 en el ensayo de estabilidad en LAS en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027E/G163P, D027S/N033D, D027S/P256T, D111A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, K024A/V154I, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D111A/D130A/L264R, D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/G156W, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/K024A/D130A/G156W, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D137Q/G163P/L227M, D111A/D130A/V154I/G156W, D111A/D130A/V187T/L264R, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/G156W IV187T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027 C/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,	
---	--

A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, C/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154J/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, F051T/E056K/L075G/G091 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
---	--

Tabla 6-3: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de estabilidad en LAS en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027S/P256T, D130A/V187T, K024A/V154I, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/V154I/G156W, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D130A/V154I/G156W, G023K/D130A/V187T, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/K024A/D130A/G156W, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D137Q/G163P/L227M, D111A/D130A/V154I/G156W, E045F/L075Q/G156W/V187T, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, K024A/D130A/V154I/V187T, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/V154I/G156 W/V187N/T189Q, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,

N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075G/G091 QIV187N/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D 130A/V 154I/G156W, 87H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	

Tabla 6-4: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 en el ensayo de estabilidad en LAS.

D130A/V187T, N011K/D027S, A018K/D027S/N073R, D027N/N233Q/P256T, D027S/L075Q/G091Q, E045F/L075D/T189D, G023K/V187T/L264R, I090F/N233Q/P256T, N033D/E045F/L075D, N033D/N073R/T189D, Q004D/S058M/N233Q, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/V187T/T189D, A049V/L075Q/V077I/T189D, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R, D048Q/D137Q/G163P/L227M, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/D027S/D111A/G156W, K024A/L075Q/D130A/V154I, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/E056K/N233Q/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023Q/K024A/D111A/D130A/V187T, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/D130A/G156W, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027N/E056K/S058M/P256T, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T,
--

N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023 C/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, G023K/D027S/F051T/S05 8M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,	
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R	

Tabla 6-5: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de estabilidad en detergente en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

D130A/V187T, D027S/L075Q/G091Q, G023K/V187T/L264R, I090F/N233Q/P256T, Q004D/S058M/N233Q, D027S/N033D/L075D/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M, G023K/E056K/L075R/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/A018K/G023K/K024A/E075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q

Tabla 6-6: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de estabilidad en LAS en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

D130A/V187T, G023K/V187T/L264R, I090F/N233Q/P256T, Q004D/S058M/N233Q, D048Q/D137Q/G163P/L227M, G023K/E056K/L075R/L264R, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, F051T/E056K/L075G/G091 C/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q

5

Ejemplo 7

Adherencia a tejido de variantes combinatorias de TLL

- 10 La adherencia de las variantes de TLL creadas tal como se describe en el Ejemplo 2 a un tejido de algodón en una solución detergente se sometió a ensayo tal como se describe en el Ejemplo 1 (Ensayo de adherencia). El índice de rendimiento para adherencia aumentada o disminuida se calculó para las variantes en comparación con TLL de SEQ ID NO:1 o la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

- 15 **Tabla 7-1: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.**

A018K/L075Q, D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075Q/G156W, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023 KID 130AIV187T, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/L075Q/V187T, G163P/L227M/L264R, K024A/L075Q/V077I, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, N073R/L075D/T189D, P029E/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/K024A/D130A/G156W, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D,

D027S/P029E/L075D/T189D, D111A/D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075R/D111A/V154I/G156W, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, L056K/L075Q/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N,	D048Q/D130A/G163P/L264R, D111A/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/L075Q/D130A/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q,	D048Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G156W/V187N, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/V187H/I252Q/L264R, L075Q/V077I/V154I/V187Q, P029E/N033D/L075D/T189D, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/L075G/G091C/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/N227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/L075G/G091C/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075QIV077I/G156W/V187N, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/N227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/G091C/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, T/E056K/L075QIV187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,	

G023K/F051 T/L075Q/D 130A/I252Q/L264R,	G023 K/K024A/L075 C/V 154I/G 156W IV187Q,
G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N,	G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R,
G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,	G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R,
G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R,	G023Q/D027S/L07 5Q/D 130A/V 187T /I252Q,
G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R,	G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,
G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q,	G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q,
G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q,	G023Q/K024A/V077I/D 130A/G 156W IV 187N,
G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R,	K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,
K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,	K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R,
K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,	L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q,
L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	L075Q/G091Q/D 130A/V187H/I252Q/L264R,
L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q,
137Q/G 163P/L227M/L264R,	S058M/D 130A/D S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N,	A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W,	A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I,	A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,
A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,	A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R,
A018K/K024A/L075Q/D 130A/G 156WIV187T/T189Q,	A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T,
A018K/K024A/N094R/D 130A/G156W/V 187T/L264R,	A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R,
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,
D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R,
D027Q/F051T/L075Q/D130A/V1 87T/I252Q/L264R,	D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,
D027Q/L075G/G091 C/D130A/V1 87H/I252Q/L264R,	D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R,	D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
F051T/L075G/G091 C/D130A/V1 87N/I252Q/L264R,	F051T/L075Q/G091 C/D130A/V1 87H/I252Q/L264R,
F051T/L075R/G091 C/D130A/V187T/I252Q/L264R,	G023K/D027Q/F051T/L075G/D 130A/V 187H/L264R,
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N,	G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,	G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,	G023K/L075R/N094R/V154 PG 15 6 W/V 187N/L264R,
G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R,	G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R,	G023 C/E056K/L075Q/D 111 A/G156W/V 187N/L264R,
G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,	G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V1 87H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R,	G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,	G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N,	G023Q/S058M/L075G/G091Q/D 130A/I252Q/L264R,
K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,	L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q,	A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R,	

A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075R/D 130A/V 154I/G156W/V
187T/L264R, D027E/D048Q/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091
C/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/S058M/L075R/G091Q/D 130A/V187H/I252Q/L264R,
K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V187T/T189Q/L264K,
A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D 130A/V 154I/G156W/V
187T/T 189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R

Tabla 7-2: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/N033D/T189D, A018K/P029E/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/A049V/T189D, G163P/L227M/L264R, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/K024A/D130A/G156W, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/N233Q/L264R, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027L/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/S058M/G163P/L227M/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091C/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, L056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R.

G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L07 5Q/G091 C/I252Q/L264 R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V154FG156W/V187Q, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L07 5R/D130A/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G 156W IV 187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D 130A/V187H/I252Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,	A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G 156W, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L07 5R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G 156W IV 187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,

G023Q/D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
 G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R

Tabla 7-3: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R,
 V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/K024A/V154I, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R,
 D130A/V187T/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R,
 G023K/V187T/L264R, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, A018K/G023K/D111A/T189Q,
 D027E/D130A/N233Q/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L264R,
 D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R,
 F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q,
 G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/F051T/I252Q/L264R,
 G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R,
 G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q,
 S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q,
 A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R,
 D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R,

D027E/S058M/D130A/G 163P/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V 187T/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R	A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R
--	---

Tabla 7-4: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R,

D048Q/D130A/G163P/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/L264R, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,	D111A/D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, P029E/N033D/L075D/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,	D111A/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023Q/L075Q/D130A/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/V187H/I252Q/L264R, S058M/G163P/L227M/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075G/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,
A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, RID130A/V154I/G156W/V187N/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	

D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R	

Tabla 7-5: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/K024A/V154I, A018K/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187T/L264R, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R,

D027E/D130A/G163P/L227M/L264R,	D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D130A/G163P/L264R,	D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R,	D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R,
D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R,	D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R,	D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R,
D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q,
E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R,	F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,	F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,
F051T/L075G/G091Q/D 130A/L264R,	F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R,	F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R,
G023K/E056K/D130A/V187N/L264R,	G023K/E056K/D130A/V187T/L264R,	G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,
G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R,	G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R,	G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R,
G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,	L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,	S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q,		A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,		A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,		A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,		D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R,
D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,		D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,		D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,
D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,		D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,		D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,
D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,		D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R,		D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R,		F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,		G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q,
G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,		G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R,		G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R,
G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R,		G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R,		G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R,
G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q,		G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,		G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q,
G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q,		G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N,
G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,		G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,		L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,		S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R,
A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,		
A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,	A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R,	
D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	
D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	
D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R,	
D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R,	
D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R,	D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	
D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,	
F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,	F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R,	G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,	
G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,		
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,		
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,		
G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,		
G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,		
G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,		
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R		

Tabla 7-6: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

D111A/L264R, D130A/L264R, D130A/V187N, D130A/V187T, G023K/L264R, L075R/L264R, S058M/L264R, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/K024A/V154I, D111A/D130A/L264R, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/L075R/L264R, G023K/V187T/L264R, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/L264R, A018K/G023K/D111A/T189Q, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L264R, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023KID130A/V187T/T189Q, G023K/E056K/L075R/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/F051T/I252Q/L264R, G023Q/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/I252Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/D130A/V154I, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L264R, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027L/S058M/D130A/G163P/L264R, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L07 5G/G091 C/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137H/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/V187N/T189Q, G023Q/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/N094R/D130A/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/S058M/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
---	--

G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R

Tabla 7-7: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento < 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/D027S, A018K/E045F, A018K/L075D, A018K/T189D, D027E/G163P, D027N/E056K, D027N/N233Q, D027S/N033D, D027S/P256T, D130A/T189Q, E045F/N073R, E045F/T189D, F051T/L075R, G023K/D130A, G023Q/L075Q, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, L227M/L264R, N011K/D027S, N033D/E045F, N073R/L075D, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/L075Q, A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/T189D, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N073R/L075D, A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T, D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T, D027S/S058M/P256T, D130A/T189Q/L264R, D130A/V154I/G156W, E045F/L075D/T189D, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/L264R, E056K/D130A/T189Q, G023Q/D111A/L264R, G023Q/D130A/G156W, G023Q/E045F/V077I, G023Q/E056K/L075R, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V077I, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, K024A/L075Q/G156W, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/N094R/V154I, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V187T/L264R, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T, N033D/E045F/L075D, N033D/E045F/N073R, N033D/N073R/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, Q004D/N233Q/P256T, Q004D/S058M/N233Q, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/E045F/T189D, A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/D111A,

A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A049V/L075Q/V077I/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/L075D, D027S/E056K/I090F/P256T, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D137Q/G163P/L227M, D130A/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/E056K/D130A/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023K/L075R/V187N/L264R, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075Q/D130A/V154I/G156W, L075Q/V077I/N094R/G156W, L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/S058M/N233Q, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F/L075D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D,	A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027N/E056K/S058M/P256T, D027Q/S058M/I090F/P256T, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/N073R, D111A/D130A/V154I/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V077I/V187T/T189D, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/E056K/P256T, NO 11 K/E056K/N233Q/P256T, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, Q004D/N011K/E056K/S058M, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D,	A018K/L075Q/V187T/T189D, A018K/P029E/N033D/L075D, A018K/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/T189D, D130A/G163P/L227M/L264R, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189D, G023K/E056K/V187T/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, K024A/L075Q/D130A/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V187N/T189Q/L264R, N01K/D027N/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/E056K/S058M/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/E045F/N073R/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V,
A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R,	A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/G156W, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/V077I/D 130A/G 156W, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/E045F/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T,	A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/P029E/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,

F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q,	G023K/D027S/E056K/V187T/L264R,	G023K/D111A/V154I/V187T/L264R,
G023K/E056K/L075R/D130A/V187T,	G023K/E056K/L075R/V187N/L264R,	G023K/K024A/D111A/D130A/V187T,
G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q,	G023K/K024A/L075R/D130A/G156W,	G023K/L075Q/D130A/V154FT189Q,
G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q,	G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D,
G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T,	G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D,	G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R,	G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R,	G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D,
G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I,	G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D,	G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D,
G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T,	G023Q/K024A/L075Q/D130A/G156W,	G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q,	G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I,	G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A,
G023Q/K024A/V077I/DD130A/V154I,	G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,	K024A/L075R/D111A/V154I/V187T,
K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q,	L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q,	L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,
L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T,	L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,	L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,
L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R,	L075R/V077I/N094R/V154I/G156W,	N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T,
N011K/D027N/E056K/S058M/P256T,	N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T,	N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q,
N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T,	N011K/D027Q/S058M/I090F/P256T,	N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T,
N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T,	N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T,	N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q,
N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q,	P029E/N033D/E045F/L075D/T189D,	P029E/N033D/K074S/L075D/T189D,
P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027N/I090F/N233Q/P256T,
Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T,	Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T,
Q004D/D027S/E056K/S058M/P256T,	Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T,	Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q,	Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q,	Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T,
S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R,	S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q,
S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,	
A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D,	A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D,	
A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,	
A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D,	
A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T,	A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q,	
A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/L264R,	A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I,	
A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,	A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I,	
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W,	A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,	
A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D,	A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T,	
A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I,	
A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,	A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D,	
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T,	A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T,	
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,	
A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,	
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,	A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W,	
A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,	A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R,	
A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D,	A018K/P029E/N033D/E045F/L075D/T189D,	
D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R,	
D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q,	D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R,	
D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,	
D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,	D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T,	
D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,	D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,	
D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,	D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q,	
D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D,	D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D,	
D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,	
D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,	
D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,	E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D,	
F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,	G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R,	
G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R,	G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q,	
G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q,	G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W,	
G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,	G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/T189Q,	
G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R,	G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R,	
G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R,	G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q,	
G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q,	G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T,	
G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T,	G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T,	
G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D,	G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q,	
G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R,	G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,	
G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W,	G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N,	
G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N,	G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W,	
G023Q/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R,	G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R,	

G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,	K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/I090F/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D,
D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,	D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T,

A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
 A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,
 A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W,
 A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
 F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q,
 N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q,

N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10
 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D

Tabla 7-8: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento < 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/E045F, A018K/L075D, D027E/G163P, D027S/N033D, D027S/P256T, E045F/N073R, F051T/L075R, K024A/V154I, L227M/L264R, N033D/E045F, N094R/G156W, P029E/N033D, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/V187T, A018K/L075D/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/S058M/P256T, D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/L264R, G023Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/G156W, I090F/N233Q/P256T, K024A/D130A/V154I, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187T/L264R, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, V187N/T189Q/L264R, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023Q/V077I/G156W, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, A018K/L075Q/V077I/N094R, D027E/D048Q/G163P/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D137Q/G163P/L227M, D130A/G163P/L227M/L264R, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, F051T/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/E056K/V187T/L264R, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/K024A/D130A/G156W, G023Q/K024A/V077I/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, L075R/D130A/V187T/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027N/E056K/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/D027S/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D048Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027Q/F051 T/L075Q/D 130A/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/G156W/T189Q, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q, D027E/D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I,
--

A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,
---	--

Tabla 7-9: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\leq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/E045F, A018K/L075D, D027E/G163P, D027S/P256T, E045F/N073R, F051T/L075R, K024A/V154I, L227M/L264R, N033D/E045F, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/V187T, A018K/V154I/G156W, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/S058M/P256T, E056K/D130A/L264R, G023Q/K024A/G156W, I090F/N233Q/P256T,	N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D048Q/D137Q/G163P/L227M, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/E056K/V187T/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154V/G156W/T189Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
---	--

Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W,
 F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D

Tabla 7-10: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento < 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/D027S, A018K/E045F, A018K/L075D, A018K/T189D, D027E/G163P, D027N/E056K, D027N/N233Q,
 D027S/P256T, D130A/T189Q, E045F/N073R, E045F/T189D, F051T/L075R, G023K/D130A, G023Q/L075Q,
 K024A/V154I, L227M/L264R, N011K/D027S, N033D/E045F, N073R/L075D, A018K/A049V/L075Q,
 A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/T189D,
 A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/N033D/L075D, A018K/N073R/L075D,
 A018K/V154I/G156W, A049V/L075Q/T189D, A049V/V187T/T189D, D027N/N233Q/P256T, D027N/S058M/P256T,
 D027Q/N233Q/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N073R/L075D, D027S/N233Q/P256T,
 D027S/S058M/P256T, D130A/V154I/G156W, E045F/L075D/T189D, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/L264R,
 E056K/D130A/T189Q, G023Q/D111A/L264R, G023Q/E045F/V077I, G023Q/E056K/L075R, G023Q/K024A/G156W,
 G023Q/L075Q/V077I, I090F/N233Q/P256T, K024A/L075Q/G156W, L075Q/D130A/V187T, L075Q/N094R/V154I,
 L075Q/V077I/T189D, N011K/D027S/S058M, N011K/N233Q/P256T, N033D/E045F/L075D, N033D/E045F/N073R,
 N033D/N073R/T189D, N094R/D130A/V187T, P029E/E045F/L075D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D,
 P029E/N073R/L075D, Q004D/D027S/P256T, Q004D/N233Q/P256T, Q004D/S058M/N233Q, S058M/L227M/L264R,
 V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/D027S/E045F/N073R,
 A018K/D027S/E045F/T189D, A018K/D027S/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D,
 A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/A049V/V187T,
 A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/E045F/L075Q/V187T,
 A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T,
 A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/N094R/D130A, A018K/L075Q/V187T/T189D,
 A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D,
 A018K/V154I/G156W/V187T, A049V/L075Q/V077I/T189D,

A049V/L075Q/V187T/T189D, D027N/E056K/S058M/P256T, D027Q/S058M/I090F/P256T, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/N033D/E045F, E045F/A049V/G156W/V187T, G023K/D111A/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/K024A/L075R/G156W, K024A/L075Q/D130A/V154I, L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027S/S058M/N233Q, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F/L075D, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/P256T, Q004D/N011K/E056K/S058M, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D,	D027E/D137Q/L227M/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/N033D/N073R, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/E056K/D130A/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/V154I/G156W/V187N, L075G/G091Q/V187N/L264R, L075Q/V077I/G156W/V187N, N011K/D027N/E056K/S058M, N011K/D027S/E056K/P256T, N011K/E056K/N233Q/P256T, N011K/S058M/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, Q004D/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/G156W, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D,	D027N/E056K/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/N073R/L075D, D027S/E056K/I090F/P256T, D027S/N033D/N073R/L075D, D027S/P029E/E045F/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/L075R/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V187T, K024A/L075Q/D130A/G156W, L075Q/D130A/V154I/G156W, L075Q/V077I/V187T/T189D, N011K/D027N/S058M/P256T, N011K/D027S/N233Q/P256T, N011K/E056K/S058M/P256T, N033D/E045F/N073R/T189A, P029E/E045F/N073R/T189D, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027S/I090F/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/N073R/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I,
A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/P029E/E045F/N073R/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/V077I/N094R/V154I/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D,	A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/E056K/I090F/N233Q/P256T, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/T189D, G023Q/K024A/L075Q/D130A/G156W, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, N011K/D027Q/S058M/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, Q004D/D027N/E056K/S058M/P256T,	A018K/P029E/E045F/N073R/L075D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/P029E/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, N011K/D027N/E056K/S058M/P256T, N011K/D027Q/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/N233Q/P256T, P029E/N033D/E045F/L075D/T189D,

Q004D/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/E056K/N233Q/P256T, Q004D/D027S/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q, Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q, Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/G156W, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D111A/V154I/T189Q/L264R, A018K/P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q, D027Q/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W,	Q004D/D027Q/E056K/S058M/P256T, Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q, Q004D/N011K/D027Q/S058M/N233Q, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q, A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/L264R, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/L075Q/D111A/V154J/G156W/V187N, A018K/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E04517A049V/E075Q/V077I/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/L264R, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W,
G023Q/L075Q/N094R/D111A/G156W/L264R, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R,	G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, N011K/D027N/E056K/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/I090F/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,

G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154FG156W/V187N/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/T189Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q/L264R,	G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, Q004D/N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/S058M/I090F/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,
N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H, G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/E056K/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D	

Tabla 7-11: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento < 1 en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/E045F, A018K/L075D, D027E/G163P, D027S/P256T, E045F/N073R, F051T/L075R, K024A/V154I, L227M/L264R, N033D/E045F, A018K/E045F/N073R, A018K/E045F/V187T, A018K/V154I/G156W, D027N/S058M/P256T, D027Q/S058M/P256T, D027S/L075Q/G091Q, D027S/S058M/P256T, D130A/V154I/G156W, E056K/D130A/L264R, G023Q/K024A/G156W, I090F/N233Q/P256T, N011K/N233Q/P256T, N094R/D130A/V187T, P029E/N033D/E045F, Q004D/D027S/P256T, Q004D/S058M/N233Q, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/A049V/G156W, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027N/S058M/N233Q/P256T, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D048Q/D137Q/G163P/L227M, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/E056K/V187T/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, N011K/D027Q/S058M/P256T, N011K/D027N/E056K/P256T, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V 187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D	G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, N011K/D027N/E056K/S058M/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T,
---	--

Tabla 7-12: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\leq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de adherencia a tejido en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/E045F, A018K/L075D, D027E/G163P, E045F/N073R, F051T/L075R, K024A/V154I, L227M/L264R, N033D/E045F, A018K/E045F/N073R, A018K/V154I/G156W, D027S/L075Q/G091Q, D027S/S058M/P256T, E056K/D130A/L264R, I090F/N233Q/P256T, N011K/N233Q/P256T, Q004D/S058M/N233Q, A018K/D111A/G156W/T189Q, A018K/E045F/L075D/T189D, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027Q/E056K/N233Q/P256T, D027S/E045F/L075D/T189D, D027S/E045F/N073R/T189D, D027S/N033D/E045F/N073R, D027S/P029E/E045F/N073R, D027S/P029E/N033D/E045F, D048Q/D137Q/G163P/L227M, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/E056K/V187T/L264R, G023Q/K024A/L075R/G156W, L075G/G091Q/V187N/L264R, N033D/E045F/N073R/T189A, Q004D/D027N/S058M/P256T, Q004D/D027Q/N233Q/P256T, Q004D/D027Q/S058M/P256T, Q004D/N011K/D027S/P256T, A018K/D027S/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, D027Q/F051T/L075Q/D130A/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075G/I252Q/L264R,
N011K/D027N/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/I090F/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q, A018K/D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q, D027E/D048Q/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D048Q/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, N011K/D027S/E056K/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D

- 5 Ejemplo 8
- Rendimiento de limpieza de variantes combinatorias de TLL
- 10 El rendimiento de limpieza de las variantes de TLL creadas tal como se describe en el Ejemplo 2 se sometió a ensayo tal como se describe en el Ejemplo 1 (ensayo de micromuestra CS-61) usando media dosis de Tide® + adyuvante o dosis completa de Tide®. El índice de rendimiento se calculó para las variantes en comparación con TLL de SEQ ID NO:1 o la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.
- 15 **Tabla 8-1: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando media dosis de Tide® + adyuvante.**

A018K/L075Q, A018K/T189D, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187T, G023K/D130A, K024A/L075Q, L075Q/D130A, L075Q/G156W, L075R/L264R, N033D/E045F, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/E045F/V187T, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D027S/N233Q/P256T, D111A/D130A/L264R, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/T189Q, F051T/I252Q/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R,

ES 2 956 266 T3

[illegible]

E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D 130A/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,	F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q,	F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/D111A/T189Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, L075Q/D111 A/D 130A/V187T/T189Q, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/P256T, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q,
A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/E264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,	A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R,	

G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/E04517A049V/E075Q/V077I/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D1A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V 187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,	G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045171,075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154J/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W,
A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S05 8M/D 130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,	A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/S058M/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,

G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V1 87H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077J/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,	G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, 87T/L264R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V1 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,

A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/G023Q/D027S/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,			
154I/G156W/V	187N/L264R,	G023Q/D027S/L075Q/N094R/D	130A/V
G023Q/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154PG156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154J/V187T/T189Q, N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,			
A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10			
8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D			

Tabla 8-2: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando media dosis de Tide® + adyuvante en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187T, L075R/L264R, N033D/E045F, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/E045F/V187T, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027E/S058M/G163P, D027S/L075Q/G091Q, D027S/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, F051T/I252Q/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G163P/L227M/L264R, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, P029E/N033D/E045F, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, D027E/D130A/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/G163P/L264R, D027S/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D048Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, F051T/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/I252Q/L264R, F051T/L075Q/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/G156W/T189Q, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, G023Q/L075Q/D130A/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R, L075R/D130A/V187T/L264R, N011K/D027S/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/N233Q/L264R, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075G/G091Q/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075G/G091Q/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/G091Q/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075Q/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/I252Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/V187Q, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264
--	---	--

D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/D 137Q/G 163P/L227M/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075R/D130A/I252Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	D048Q/S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/S058M/D30A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, C/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077J/D130A/V154J/V187T/T189Q, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,

Tabla 8-3: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de micromuestra CS-61 usando media dosis de Tide® + adyuvante en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

P029E/N033D, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, P029E/N033D/E045F, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023Q/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/V077I/G156W, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075R/D130A/V187T/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D048Q/S058M/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, D048Q/D 130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, 87H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/I189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/A018K/G023K/K024A/E075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,

Tabla 8-4: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando Tide® media dosis + adyuvante.

A018K/L075Q, A018K/T189D, G023K/D130A, K024A/L075Q, L075Q/D130A, L075Q/G156W, P029E/N033D, A018K/A049V/L075Q, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A049V/V187T/T189D, D027S/N033D/T189D, D027S/N233Q/P256T, E056K/D130A/T189Q, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/E056K/L075R, G023Q/L075Q/V077I, G023Q/L075Q/V187T, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, N073R/L075D/T189D, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N073R/L075D, Q004D/N233Q/P256T, S058M/L227M/L264R, V077I/V187A/T189D, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/N073R/L075D/T189D, A049V/L075Q/V077I/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027S/N033D/L075DIT189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D027S/P029E/N033D/T189D,		
D048Q/D130A/G163P/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/N094R/G156W, L075R/D130A/V154I/L264R, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027N/P256T, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/E045F/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, N011K/E056K/S058M/P256T, P029E/E045F/N073R/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027S/I090F/P256T, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075RID130AIV187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N,	D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/V077J/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, P011K/E056K/S058M/P256T, P029E/E045F/N073R/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075RID130AIV187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N,	D130A/G163P/N233Q/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/V187N/L264R, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F/L075D, Q004D/D027S/I090F/P256T, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075RID130AIV187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N,

G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D111 A/D130A/V187N/T189Q, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q, P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027Q/E056K/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q, Q004D/N011K/I090F/N233Q/P256T, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N,	A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D,
G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D 130A/V 187H/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R,	K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154J/G156W/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233 C/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, E056K/L075 C/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,

G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D,
G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q,
G023Q/K024A/L075Q/V077J/D130A/G156W/V187N,
G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N,
L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N,
A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W,
A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R,
A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W,
A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,

G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W,
G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,
N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q,
Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T,

G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, 8M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/L045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,	G023Q/D027S/F051T/S05 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10	

Tabla 8-5: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando media dosis de Tide® + adyuvante en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

P029E/N033D, A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, L075G/D130A/V187H, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, P029E/N033D/E045F, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L07 5DIT 189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, L075G/D130A/V187T/I252Q, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V 187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V 187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D 130A/D 137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R

5 Tabla 8-6: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de micromuestra CS-61 usando media dosis de Tide® + adyuvante en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V 187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075RID130AIV187T/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D 130A/D 137Q/G 163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R

Tabla 8-7: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando dosis completa de Tide®.

A018K/D027S, A018K/L075Q, A018K/T189D, D027N/E056K, D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187N, E045F/T189D, G023K/D130A, G023K/L264R, K024A/L075Q, K024A/V154I, L075Q/D130A, L075Q/G156W, L227M/L264R, N033D/E045F, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/D027S/E045F, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/G023K/G156W, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, A049V/V187T/T189D, D027E/S058M/G163P, D027Q/N233Q/P256T, D027S/N033D/T189D, D027S/N233Q/P256T, D111A/D130A/L264R, E045F/N073R/L075D, E056K/D130A/T189Q, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/E056K/L075R, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V077I, G023Q/L075Q/V187T, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D111A/D130A, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N011K/D027S/S058M, N033D/E045F/N073R, N033D/N073R/T189D, N073R/L075D/T189D, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/D027S/E045F/T189D, A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/L075Q/T189D, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/L075Q/V187T/T189D, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/N073R/L075D/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, A049V/L075Q/V077I/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027E/L227M/N233Q/L264R, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D027S/P029E/N033D/T189D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D111A/D130A/V154I/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, D130A/G163P/N233Q/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/L264R, G023K/E056K/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/D130A/V187N,
--

G023K/L075Q/G156W/L264R, G023K/L075R/V187N/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/K024A/L075R/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/L075Q/D130A/G156W, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/D027S/N233Q/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027N/P256T, S058M/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/E045F/V077I/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D,	G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/K024A/L075R/V154I, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, N011K/D027N/S058M/P256T, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/N073R/T189D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/P029E/E045F/N073R/L075D,	G023K/L075R/D130A/L264R, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187N, K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/V154I/G156W, L075Q/V077I/N094R/G156W, L075R/D111A/V154I/G156W, N011K/D027S/E056K/P256T, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F/L075D, Q004D/D027S/I090F/P256T, S058M/D137Q/G163P/N233Q, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D, A018K/E045F/N073R/L075D/4189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D,
A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, 130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/A049V/G156W/T189D, G023Q/K024A/L075Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q,	D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R,	D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,

L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R,	L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R,	L075R/V077I/N094R/V154I/G156W,
N011K/D027N/E056K/N233Q/P256T,	N011K/D027N/E056K/S058M/P256T,	N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q,
N011K/G023K/D111A/G156W/L264R,	N011K/G023K/E056K/L075Q/T189Q,	P029E/N033D/E045F/L075D/T189D,
P029E/N033D/K074S/L075D/T189D,	P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,	Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T,
Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q,	S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R,	S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R,
A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D,	A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,
A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D,	A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D,	A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T,
A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q,	A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N,	A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q,
A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,	A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R,	A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,
A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,	A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D,
A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,	A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,	A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,	A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,	A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N,	A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,	A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/N094R/V154I,	A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R,	A018K/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,	D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W,	D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R,
A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,	D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,
A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W,	D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R,	D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,
A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R,	D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,	D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,
A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,	D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,	D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D,
D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R,	D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/T189D,	D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,
D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q/L264R,		
D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R,		
D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R,		
D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R,		
D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R,		
D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,		
D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D,		
D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,		
D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R,		

D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/F189Q, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, N011K/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027N/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W,	D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D130A/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,
A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N,	A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,

G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,	G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/E264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, N011K/G023Q/D027S/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q,	

A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/A018K/G023K/K024A/E075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154J/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10
 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D

Tabla 8-8: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando dosis completa de Tide® en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

D027S/N033D, D130A/L264R, D130A/V187N, G023K/L264R, K024A/V154I, L227M/L264R, N033D/E045F, P029E/N033D, V187T/L264R, A018K/K024A/V154I, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027E/S058M/G163P, D027S/N033D/T189D, D111A/D130A/L264R, G023K/D130A/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/K024A/G156W, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, P029E/N033D/E045F, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/E045F/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/T189Q, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, A018K/P029E/N073R/L075D, D027E/D137Q/G163P/L227M, D027E/D137Q/L227M/L264R, D027S/N033D/E045F/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/N073R/T189D, D027S/P029E/E045F/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075Q, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/D130A/L264R, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V187T/L264R, G023Q/K024A/V154I/V187N, G023Q/K024A/G156W, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, N011K/D027S/N233Q/P256T, P029E/N073R/L075D/T189D, S058M/D137Q/G163P/N233Q, S058M/G163P/N233Q/L264R, S058M/L075Q/G091Q/I252Q, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/E045F/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/D130A/G156W, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R,	D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/S058M/D137Q/G163P/N233Q, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233E, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/G091Q/D130A/L264R, F051T/S058M/L075Q/G091Q/I252Q, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/D130A/D137Q/G163P/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/E045F/L075D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/S058M/D130A/L227M/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/E056K/S058M/L075Q, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/D130A/T189Q, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, Q004D/N011K/D027N/I090F/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027S/S058M/N233Q/P256T, S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, S058M/D137Q/G163P/N233Q/L264R, S058M/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D,
---	---

A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023Q/D027S/S058M/L075Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T	A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
---	--

Tabla 8-9: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de micromuestra CS-61 usando dosis completa de Tide® en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1.

A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D130A/D 137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, N011K/A018K/K024A/V077I/V154I/G156W/T189Q, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,	
N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	

Tabla 8-10: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento > 1 en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando Tide® dosis completa.

A018K/L075Q, A018K/T189D, E045F/T189D, G023K/D130A, K024A/L075Q, L075Q/D130A, L075Q/G156W, L227M/L264R, A018K/A049V/L075Q, A018K/D027S/N073R, A018K/D027S/T189D, A018K/E045F/T189D, A018K/G023K/L075Q, A018K/G023Q/L075Q, A018K/L075D/T189D, A018K/L075Q/G156W, A018K/L075Q/V187T, A018K/N033D/L075D, A018K/N073R/L075D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027S/N033D/T189D, D027S/N233Q/P256T, E056K/D130A/T189Q, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, G023Q/D111A/L264R, G023Q/E056K/L075R, G023Q/L075Q/V077I, G023Q/L075Q/V187T, K024A/L075Q/G156W, K024A/L075Q/V077I, L075G/D130A/V187H, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/T189D, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V077I/T189D, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, N073R/L075D/T189D, P029E/E045F/L075D, P029E/L075D/T189D, P029E/N033D/E045F, P029E/N033D/L075D, P029E/N073R/L075D, S058M/L227M/L264R, V077I/D130A/V154I, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D027S/E045F/N073R, A018K/D027S/E045F/T189D, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A, A018K/L075Q/V187T/T189D, A018K/P029E/N033D/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/N233Q/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/A049V/L075Q/V077I, G023Q/E045F/L075Q/G156W, G023Q/L075Q/G156W/V187N, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/D130A/V154I/G156W,	A018K/D027S/N033D/L075D, A018K/G023Q/A049V/T189D, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/N033D/L075D/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D027S/P029E/E045F/L075D, D027S/P029E/N033D/L075D, D111A/D130A/V154I/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/V187N/L264R, G023Q/D027S/D111A/G156W, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N,	A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/G023Q/E045F/T189D, A018K/G023Q/L075Q/T189D, A018K/G023Q/L075R/D130A, A018K/L075Q/G156W/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N073R/L075D/T189D, D027S/E056K/D111A/V154I, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/T189D, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D027S/L075Q/L264R, G023K/L075Q/G156W/L264R, G023Q/A049V/L075Q/T189D, G023Q/E045F/A049V/T189D, G023Q/K024A/L075R/V154I, K024A/L075Q/D130A/G156W, L075Q/D130A/G156W/V187N,
L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075R/D130A/V154I/L264R, N011K/G023K/L075Q/D111A, P029E/E045F/N073R/T189D, Q004D/D027S/I090F/P256T, A018K/D027S/E045F/N073R/D137V, A018K/D027S/N073R/L075D/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/A049V/L075Q/G156W, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V154I/G156W, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D027S/N033D/N073R/L075D/T189D, D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075Q/G156W/T189Q/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W,	L075Q/V077I/G156W/V187N, L075Q/V077I/V187T/T189D, N011K/D027N/S058M/P256T, P029E/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027N/P256T, A018K/D027S/N033D/E045F/T189D, A018K/D027S/P029E/E045F/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/N033D/E045F/L075D/T189D, D027E/D048Q/S058M/G163P/N233Q, D027E/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/G156W/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R,	L075Q/V077I/N094R/G156W, L075R/D111A/V154I/G156W, N011K/D027S/E056K/P256T, P029E/E045F/N073R/L075D, P029E/N073R/L075D/T189D, Q004D/N011K/D027Q/N233Q, A018K/D027S/N033D/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023K/L075Q/D130A/V154I, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/D130A/L264R, A018K/K024A/L075R/N094R/D130A, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/P029E/E045F/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027S/N033D/E045F/N073R/L075D, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D, D048Q/S058M/D137Q/G163P/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/L075R/D130A/G156W, G023K/L075Q/D130A/V154I/T189Q,

G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/T189D, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/G156W/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/D130A/G156W, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A, G023Q/K024A/V077I/D130A/V154I, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V154I/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, L075R/V077I/N094R/V154I/G156W, NO11K/D027N/E056K/N233Q/P256T, NO11K/D027N/E056K/S058M/P256T, NO11K/G023K/D111A/G156W/L264R, NO11K/G023K/E056K/L075Q/F189Q, P029E/N033D/E045F/L075D/T189D, P029E/N033D/K074S/L075D/T189D, P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, Q004D/D027S/S058M/N233Q/P256T, Q004D/N011K/D027Q/E056K/N233Q, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/D027S/P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/V077J/D 130A/V 187N, A018K/K024A/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	A018K/D027S/N033D/E045F/L075D/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/I252Q/L264R, D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/G163P/N233Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027Q/E056K/L075R/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D111A/G156W/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/V154I/G156W/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q, L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, NO11K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, NO11K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, NO11K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, P029E/N033D/K074S/L075D/N101D/T189D, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,
D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, NO11K/D027N/S058M/I090F/N233Q/P256T, NO11K/D027S/S058M/I090F/N233Q/P256T, NO11K/G023K/D027S/V154I/G156W/T189Q, NO11K/G023Q/L075Q/N094R/D130A/L264R, Q004D/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/V154I, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N,	

A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/D130A/G156W, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027E/S058M/D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/P029E/N033D/E045F/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D 130A/V 187H/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R,	A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D 130A/G 156WIV187T/T189Q, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V 187N/T189Q/L264R,
N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, 163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R, G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/E056K/L075Q/N094R/D111A/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,	N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, Q004D/N011K/D027Q/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, D027E/D048Q/D 130A/D 137Q/G G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,

N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q, N011K/G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/T189Q/L264R, 156W/T189Q,	N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/L075Q/N094R/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/V077I/R108K/H135F/G156W, A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V	187N,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/E056K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D 130A/V 154I/G156W/V 187T/T 189Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V 187N/I252Q/L264R,	
G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,	
G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154J/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T189D, A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N101D/R10 8K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D	

Tabla 8-11: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento > 1 en el ensayo de micromuestra CS-61 usando dosis completa de Tide® en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

L227M/L264R, A018K/L075D/T189D, A018K/P029E/T189D, A018K/V154I/G156W, D027S/N033D/T189D, G023K/V187N/L264R, G023Q/A049V/T189D, L075G/D130A/V187H, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, P029E/N033D/E045F, V187N/T189Q/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, D027S/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/E045F, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, D130A/G163P/L227M/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/G156W, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/P029E/N033D/N073R/L075D, D027E/D130A/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027S/L075R/V154I/T189Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, N011K/G023K/D111A/G156W/L264R, S058M/G163P/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R,	
D027Q/E056K/S058M/D130A/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/N094R/V154I/G156W, D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, 187H/I252Q, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187N/I252Q, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R	D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/E056K/L075R/D111A/V154I/G156W/L264R,

5 Tabla 8-12: A continuación se muestran variantes de TLL con índice de rendimiento para expresión $\geq 0,5$ en comparación con TLL de SEQ ID NO: 1 e índice de rendimiento $\geq 50\%$ del valor de PI máximo en el ensayo de micromuestra CS-61 usando dosis completa de Tide® en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2.

A018K/P029E/T189D, D027S/N033D/T189D, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, A018K/D027S/P029E/T189D, A018K/L075Q/V077I/N094R, A018K/N033D/L075D/T189D, D027S/P029E/N033D/L075D, D048Q/D130A/G163P/L264R, P029E/N073R/L075D/T189D, A018K/D027S/P029E/N033D/L075D, D027E/D130A/G163P/N233Q/L264R, D027E/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D130A/D137Q/G163P/N233Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R,	
---	--

K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L264R, D027E/D048Q/D137Q/G163P/N233Q/L264R, D027E/D130A/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, A018K/D027S/P029E/N033D/N073R/L075D/T189D, D048Q/S058M/D130A/D137Q/L227M/N233Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W, D027E/D048Q/D130A/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, 187H/I252Q	A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, D027E/D048Q/D137Q/G163P/L227M/L264R, D027E/D130A/D137Q/G163P/L227M/L264R, D048Q/D137Q/G163P/L227M/N233Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I, Q004D/N011K/D027S/E056K/S058M/N233Q/P256T, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V
--	---

REIVINDICACIONES

1. Una variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma, en el que la variante o el fragmento activo tiene actividad lipolítica y comprende dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más modificaciones aminoacídicas con respecto a una enzima lipolítica original que tiene la SEQ ID NO: 1, en el que una primera modificación aminoacídica de la variante de enzima lipolítica o del fragmento activo de la misma es V187T, V187N, V187Q o V187H, en el que la variante de enzima lipolítica o el fragmento activo de la misma presenta al menos el 90% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1, y en el que la posición de aminoácidos de la variante está numerada de forma correspondiente con la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginose* expuesta en la SEQ ID NO: 1.

2. Una variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma de la reivindicación 1 en la que al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más modificaciones aminoacídicas con respecto a la enzima lipolítica original se encuentran en posiciones de la variante de enzima lipolítica seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 130, 4, 11, 18, 23, 24, 27, 29, 33, 45, 48, 49, 51, 56, 58, 73, 75, 77, 90, 91, 94, 111, 137, 154, 156, 163, 187, 189, 227, 233, 252, 256 y 264, y en la que las posiciones de aminoácidos de la variante están numeradas de forma correspondiente con la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginosa* expuesta en la SEQ ID NO: 1.

3. La variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma de la reivindicación 1 o 2, en la que la variante o fragmento activo de la misma comprende modificaciones aminoacídicas:
G023/D027/F051/E056/S058/L075/G091/D130/V187/I252/L264,
G023/E056/L075/D130/V187/L264,
A018/G023/K024/L075/V077/N094/D130/V154/G156/V187,
A018/G023/K024/L075/N094/D111/D130/V154/G156/V187/T189/L264,
N011/G023/D027/E056/L075/N094/D111/D130/V154/G156/V187/T189/L264, o
A018/G023/E045/A049L075/V077/G 156/V 187/T 189
en la que las posiciones de aminoácidos de la variante están numerada de forma correspondiente con la secuencia de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginose* expuesta en la SEQ ID NO: 1.

4. La variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) con respecto a la enzima lipolítica original para la hidrólisis de butirato de p-nitrofenilo, caprilato de p-nitrofenilo o palmitato de p-nitrofenilo que es superior a 1,0, opcionalmente en la que el índice de rendimiento se mide a un pH de 8.

5. La variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que:

(a) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre:

D130A/V187N, V187T/L264R, A049V/V187T/T189D, D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/V187T,
G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T,
L075R/V187T/L264R, V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T,
A018K/L075Q/G156W/V187T, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T,
G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N,
L075G/G091Q/V187N/L264R, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N,
A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T,
A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D,
A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N,
A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R,
D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T,
G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,
G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,
K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,
L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/D111 A/D 130A/V187N/T189Q,
L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,
A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/G
156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,
A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,
A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N,
D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,
D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q,
G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R,
G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,
G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,

G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q,
 K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R,
 L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018 K/G023 K/K024A/L075Q/D 130A/G 156W/V 187N ,
 5 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018
 K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018 K/G023Q/E045 F/L075Q/G 156W/V 187T/T 189D, A018
 K/G023Q/K024A/L075R/N 094 R/G 156W/V 187N , A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R,
 10 D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/E056K/L075R/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R,
 D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q,
 G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N,
 G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R,
 G023Q/E056 K/L075 R/D 111 A/D 130A/V 187N/T 189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 15 G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N,
 N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 20 G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 25 K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 30 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/0111A/0130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 35 N011K/G023K/L075R/V077I/0130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/0027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/0027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 40 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/0027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N0330/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N1
 01D/R108K/H135F/D137V/G156W/V187T/T189D opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un
 45 índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica de referencia que tiene la secuencia SEQ ID NO: 1 para
 la hidrólisis de butirato de *p*-nitrofenilo superior a 1,0;
 (b) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre:
 A018K/L075Q/V187T, A049VA/187T/T189D, G023K/V187N/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H,
 L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075R/D130A/V187T, V077I/V187A/T189D,
 50 A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D,
 A018K/L075Q/G156W/V187T, G023K/L075Q/G156W/V187N, K024A/L075Q/V187T/T189Q,
 K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/0130A/V187Q,
 L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T,
 55 A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T,
 A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G 156W/V187N, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R,
 G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T,
 G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/0027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T,
 60 G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
 K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075R/0130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
 A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,
 A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,
 65 A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/V077I/0130A/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,

5	A018K/L075Q/0130A/V187N/T189Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/0111A/0130A/V154I/V187N, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, K024A/L075Q/0111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,	A018K/N094R/0111A/0130A/V154I/V187N, D027Q/S058M/L075R/0130A/V187T/I252Q, G023K/0027S/L075R/0130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075R/0130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/0130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/0130A/V187N/T189Q,
10	L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R,	A018 K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q,
15	A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R,	A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
20	G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R, G023Q/L075Q/0130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	G023Q/E056 K/L075 R/D 111 A/D 130A/V 187N/T 189Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
25	A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,	
30	G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,	
35	G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,	
40	K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,	
45	G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	A018 K/G023Q/D027S/E045 187T/T 189D,
50	N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, F/A049V/S058M/L075Q/R 108 K/V A018K/G023Q/0027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,	
55	A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica de referencia que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1 para la hidrólisis de caprilato de <i>p</i> -nitrofenilo superior a 1,0; y/o (c) la variante comprende modificaciones aminoácidas seleccionadas de entre: D130A/V187T, V187T/L264R, A018K/L075Q/V187T, A049V/V187T/T189D, D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075R/D130A/V187T, V187N/T189Q/L264R, A018K/G023Q/V077I/V187T,	
60	A018K/L075Q/N094R/V187Q, E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/0130A/V187Q, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R,	
65	A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R,	

G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T,
 G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,
 G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
 5 K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
 A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,
 10 A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,
 D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
 F051T/E056K/D130A/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
 F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/0027S/L075R/0130A/V187T/I252Q,
 15 G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R,
 G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
 G023K/K024A/L075R/0130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N,
 G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 20 G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q,
 G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024AA/077I/D130A/G156W/V187N,
 G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R,
 K024A/L075Q/0111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R,
 L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 25 L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/E056K/L075Q/0130A/V187N/T189Q, A018 K/G023
 K/K024A/L075Q/D 130A/G 156W/V 187N , A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R,
 A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
 30 A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R,
 E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,
 F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N,
 35 G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156WA/187N, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
 40 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 45 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 50 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 55 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 60 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, N011K/G023K/L075R/V077I/0130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 65 A018K/G023Q/0027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,

N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T;

opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) con respecto a una enzima lipolítica de referencia que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1 para la hidrólisis de palmitato de *p*-nitrofenilo superior a 1,0;

opcionalmente en la que el índice de rendimiento se mide a un pH de 8.

6. La variante de enzima lipolítica o fragmento activo de la misma de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que:

(a) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre: D130A/V187T, V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/L075Q/V187T, A049V/V187T/T189D, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075G/D130A/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187T/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N094R/D130A/V187T, V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A049V/L075Q/V187T/T189D, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/D130A/V187T/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187N, G023Q/V154I/G156W/V187N, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q, K024A/L075R/G156W/V187N, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/G091Q/V187N/L264R, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075Q/V077I/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/D130A/V187T, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/V077I/V187T/T189D, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, D027S/L075Q/V187T/T189D, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D111 A/D 130A/V187N/T189Q, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,

5	A018K/K024A/L075Q/V077I/0130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/0027S/L075R/0130A/V187T/I252Q, G023K/D130AA/154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023K/K024A/L075R/0130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/0111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, K/G023Q/K024A/L075R/N 094 R/G 156W/V 187N , A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/N 094R/D 130A/G 156W/V 187T/L264 R, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/A/187T/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/0111A/0130A/V154I/V187N, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/0130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075G/0130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/0130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/0130A/V187N/T189Q, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018 K/G023 K/K024A/L075Q/D 130A/G 156W/V 187N , A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018 K/G023Q/E045 F/L075Q/G 156W/V 187T/T 189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018 K/K024A/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018 K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056 K/L075 R/D 111 A/D 130A/V 187N/T 189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156WA/V187N, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/0130A/G156W/V187Q, L075Q/D 111 A/D 130A/G 156W/V 187N/T 189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
---	--	--

A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156WA/187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156WA/187N,
 A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 5 A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
 F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
 10 G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023K/F051 T/E056 K/L075 R/G091 C/D 130A/V
 187T/L264 R, G023K/K024A/L075Q/N094RA/154I/G156W/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 15 G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 20 G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 25 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 30 N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q, N 011 K/G023K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/T
 189Q/L264 R, N011K/G023Q/L075Q/D111A/0130A/V154I/V187N/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V187T/T189Q/L264K,
 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 35 A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 40 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/0111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
 45 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 50 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 55 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/0130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
 60 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 65 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,

N011

N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/0027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T

opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) para termoestabilidad superior a 1,0; o

(b) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre D130A/V187N, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/L075Q/V187T, A049V/V187T/T189D, D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V154I/V187T, L075G/V187N/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T, N094R/D130A/V187T, V0771/V187A/T189Q, V187N/T189Q/L264R.

A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/V154I/G156W/V187T, E045F/A049V/G156W/V187T, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N,	A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/L075Q/G156W/V187T, A049V/L075Q/V187T/T189D, E045F/L075Q/G156W/V187T, G023K/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/L075Q/G156W/V187N, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V077I/V154I/V187Q,	A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/L075Q/N094R/V187Q, D111A/D130A/V187T/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/V077I/0130A/V187Q, L075Q/V077I/V187T/T189D,
--	--	--

A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D,	A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T,	A018K/G023Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T,	A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T,	A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T,	A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q,	A018K/G023Q/L075Q/G 156W/V187T,
A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D,	A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D,	A018K/K024A/N094R/G156W/V187T,
A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T,	A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D,	A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N,
A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N,	A018K/V077I/G156W/V187T/T189D,	D027S/E056K/D111A/V187N/L264R,

D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187N/L264R,	D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R,	D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q,
--	--	--

G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R,
G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075QA/077I/V154I/V187N,
K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,
L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T,
L075Q/V077I/0130A/G156W/V187N, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R,
L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N.

A018K/G023Q/A049V/L075Q/E045F/V187T/T189D,
A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187N,
A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R,
A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,
A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N,
A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R,
A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,
A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N,
A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R,
A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N,
A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T,

A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T,
A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/0130A/V187N,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D,
A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,
A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,

A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N,	A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N,
A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,	A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,
A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,	A018K/N094R/0111A/0130A/V154I/V187N,
D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,	D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R,
D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,	D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q,

D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R,
D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q.

	D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187H/I252Q/L264R,F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023K/0027S/L075R/0130A/V187T/I252Q, G023K/D130AA/154I/G156W/V187T/L264R, 5 G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, 10 G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, 15 G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/0130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, 20 K024A/L075Q/V077I/N094R/0130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, 25 A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018 K/G023 K/K024A/L075Q/D 130A/G 156W/V 187N , A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018 K/G023Q/E045 F/L075Q/G 156W/V 187T/T 189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018 K/G023Q/K024A/L075R/N 094 R/G 156W/V 187N , A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, 30 A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, 35 F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, 40 G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R, G023Q/E056 K/L075 R/D 111 A/D 130A/V 187N/T 189Q, 45 G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D 111 A/D 130A/G 156W/V 187N/T 189Q/L264R, 50 N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, 55 A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, 60 G023K/D027S/E056K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023K/F051 T/E056 K/L075 R/G091 C/D 130A/V 187T/L264 R, G023K/K024A/L075Q/N094RA/154I/G156W/V187T/L264R, 65 G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
--	---

- 5 G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
10 G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
15 G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
20 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
25 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
30 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
35 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/D027S/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
40 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
45 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
50 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189Q,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
5F/D137V/G156W/V187T/T189D
- 55 opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) para estabilidad en detergente superior a 1,0; o
- (c) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre: D130A/V187N, D130A/V187T, A018K/A049V/V187T, A018K/E045F/V187T, A018K/L075Q/V187T, A049V/V187T/T189D, G023K/D130A/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T, N094R/D130A/V187T, V077I/V187A/T189D, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V187T/T189D, A049V/L075Q/V187T/T189D, D111A/D130A/V187T/L264R, E045F/L075Q/G156W/V187T, E056K/D130A/V187T/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R,

N011

5	G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/L075Q/D130A/V187N, G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/V154I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N, L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V077I/V154I/V187Q, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D	G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G156W/V187N, K024A/D130A/V154I/V187T, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075Q/V077I/0130A/V187Q, L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075Q/V077I/0130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, A018K/N094R/0111A/0130A/V154I/V187N, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/0130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/0130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, K/G023Q/K024A/L075R/N 094 R/G 156W/V 187N	G023K/K024A/V154I/V187N, G023Q/E045F/A049V/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/V077I/0130A/G156W/V187N, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/V077I/0130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075R/0130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, G023K/0027S/L075R/0130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023K/K024A/L075R/0130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/0111A/V154I/V187N/T189Q, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018 K/G023Q/E045 F/L075Q/G 156W/V 187T/T 189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018
---	---	--	--

K/K024A/L075Q/D 130A/G 156W/V 187T/T 189Q, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T,
 D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 D027S/L075RA/154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q,
 G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q,
 5 G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q,
 G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,
 G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N,
 G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 10 G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
 G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
 G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R, G023Q/E056 K/L075 R/D 111 A/D 130A/V 187N/T 189Q,
 G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156WA/187N,
 G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N,
 15 G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D
 111 A/D 130A/G 156W/V 187N/T 189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q,
 N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/0130Y/V154I/V187N/T189Q,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 20 A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 25 A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023Q/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023K/F051 T/E056 K/L075 R/G091 C/D 130A/V
 30 187T/L264 R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
 G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
 35 G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 40 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 45 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 50 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 55 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 60 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, N011
 K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 65 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,

- A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 5 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 10 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 15 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N1 01 D/R 108K/H 135F/D
 137V/G 156W/V 187T/T 189D
 20 opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) para estabilidad en LAS
 superior a 1,0; o
 (d) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre: D130A/V187N, D130A/V187T,
 V187T/L264R, A018K/A049V/V187T, D130A/V187N/L264R, D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T,
 G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R, G023K/V187T/L264R, G023Q/L075Q/V187T, L075Q/G156W/V187N,
 25 L075Q/G156W/V187T, L075Q/V154I/V187T, L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T,
 A018K/G023Q/A049V/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T, D111A/D130A/V187T/L264R,
 E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187N/L264R,
 G023K/D130A/V187T/L264R, G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/K024A/V154I/V187N,
 G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075R/V187T/L264R, G023Q/L075Q/G156W/V187N,
 30 G023Q/L075Q/V187T/L264R, G091Q/V187T/I252Q/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T,
 K024A/L075R/G156W/V187N, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R,
 L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/V154I/V187Q,
 A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q,
 A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N, A018K/K024A/N094R/G156W/V187T,
 35 A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, D027S/F051T/V187N/I252Q/L264R, D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R,
 F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N/L264R,
 G023K/E056K/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187T/L264R, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T,
 G023K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023Q/E056K/V187N/I252Q/L264R,
 40 G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/K024A/L075R/G156W/V187Q, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N,
 G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/G156W/V187T, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N,
 K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 L075Q/D111A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R,
 A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N,
 45 A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N,
 A018K/G023K/L075Q/G156W/V187N/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/G156W/V187Q,
 A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N,
 A018K/G023Q/K024A/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R,
 50 A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q,
 A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,
 D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
 55 D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, F051T/E056K/0130A/V187N/I252Q/L264R,
 D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
 F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, F051T/L075R/D130A/V187N/I252Q/L264R,
 G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/0027S/L075R/V187N/I252Q/L264R,
 60 G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
 G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q,
 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R,
 G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/L264R,
 G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q,
 65 G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/I252Q, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q,

- 5 G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N,
G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R,
K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R,
L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q,
L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018 K/G023
K/K024A/L075Q/D 130A/G 156W/V 187N , A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q,
A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N,
A018K/K024A/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, A018K/K024A/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R,
10 A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018
K/K024A/N 094R/D 130A/G 156W/V 187T/L264 R, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R,
D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R,
D027S/F051T/S058M/L075Q/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R,
15 F051T/L075Q/G091Q/D130A/V1 87H/I252Q/L264R, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N,
G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R,
20 G023Q/E056 K/L075 R/D 111 A/D 130A/V 187N/T 189Q, G023Q/F051T/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N,
G023Q/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, L075Q/D 111 A/D 130A/G 156W/V 187N/T 189Q/L264R,
25 A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
G023K/D027S/E056K/L075G/L130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/V187H/I252Q/L264R,
30 G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075G/G091Q/V187T/L264R,
G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
35 G023Q/F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V187T/T189Q/L264K,
40 A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
G023K/K024A/N094R/0130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
45 G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/F051T/S058M/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
50 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R
opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) para adherencia a tejido
55 superior a 1,0; o
(e) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre:
A018K/E045F/V187T, A018K/L075Q/V187T, A049V/V187T/T189D, L075G/D130A/V187H, L075Q/D130A/V187T,
L075Q/V187T/L264R, L075R/V187N/L264R, L075R/V187T/L264R, N094R/D130A/V187T, V077I/V187A/T189D,
V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D130A/G156W/V187T, A018K/E045F/A049V/V187T,
60 A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/G156W/V187T,
A018K/G023Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/G156W/V187T,
A018K/L075Q/N094R/V187Q, A018K/L075Q/V187T/T189D, A018K/V154I/G156W/V187T,
A049V/L075Q/V187T/T189D, E045F/A049V/G156W/V187T, E045F/L075Q/G156W/V187T,
E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/E056K/D130A/V187N, G023K/E056K/V187T/L264R,
65 G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V187T,
G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187T, G023Q/V154I/G156W/V187N,

	K024A/L075Q/V187T/T189Q, L075Q/V077I/G156W/V187N, L075R/D130A/V187T/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/V187T, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N, D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/N094R/G156W/V187N/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/V187T/T189D, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187Q, K024A/L075R/G156W/V187N/T189Q, L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/G156W/V187T/T189Q/L264R, A018K/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/E045F/A049V/G156W/V187T, A018K/G023Q/E045F/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/K024A/L075Q/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/L075R/D111A/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187N, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T/T189D, K/G023Q/K024A/L075R/N 094 R/G 156W/V 187N , A018K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075R/A154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/V187N/L264R, G023Q/D027S/L075Q/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, 187T/L264 R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	L075G/G091 C/V187N/L264R, L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/A049V/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/L075Q/V187T/T189Q/L264R, D027S/L075Q/D111A/D130A/V187N, E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/G156C/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018 A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,	L075Q/G156W/V187T/L264R, L075Q/V187N/T189Q/L264R, A018K/D130A/G156W/V187T/L264R, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/V077I/G156W/V187T/T189D, E045F/A049V/L075Q/V187T/T189D, E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/K024A/D111A/D130A/V187T, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, K024A/L075R/D111A/V154I/V187T, L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156C/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, D027S/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/E056K/D111A/D130A/V187N/T189Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q, A018K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, A018 A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/F051T/E056K/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
--	---	---	--

- G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
 G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q,
 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 5 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
 G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
 G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 N011K/G023K/L075Q/D111A/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 10 N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R,
 A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
 15 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
 A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R,
 20 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
 G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R,
 G023Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
 N011K/G023K/D027S/E056K/L075R/D111A/G156W/V187N/L264R,
 25 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156WA/187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 30 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
 G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 35 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156WA/187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 40 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T1 89D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N1 01 D/R 108K/H 135F/D
 137V/G 156W/V 187T/T 189D
 opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) para adherencia a tejido
 45 inferior a 1,0; o
 (f) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre D130A/V187T, V187T/L264R,
 A018K/E045F/V187T, A018K/L075Q/V187T, A049V/V187T/T189D, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R,
 G023Q/L075Q/V187T, L075G/D130A/V187H, L075Q/D130A/V187T, L075Q/G156W/V187N, L075Q/V154I/V187T,
 L075Q/V187N/L264R, L075Q/V187T/L264R, L075Q/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T, L075R/V187N/L264R,
 50 V077I/V187A/T189D, V187N/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/V187T, A018K/D130A/G156W/V187T,
 A018K/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/E045F/V187T, A018K/G023Q/L075Q/V187T,
 A018K/G023Q/V187T/T189D, A018K/L075Q/N094R/V187Q, A049V/L075Q/V187T/T189D,
 E056K/D130A/V187N/L264R, E056K/L075Q/V187N/L264R, G023K/D130A/V187T/L264R,
 G023K/D130A/V187T/T189Q, G023K/E056K/V187T/L264R, G023K/K024A/V154I/V187N,
 55 G023K/L075Q/D130A/V187N, G023K/L075Q/G156W/V187N, G023K/L075R/V187N/L264R,
 G023Q/E045F/L075Q/V187T, G023Q/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075Q/G156W/V187T,
 G023Q/L075Q/V187T/L264R, K024A/D130A/V154I/V187T, K024A/L075Q/V187T/T189Q,
 K024A/L075R/G156W/V187N, L075G/D130A/V187T/I252Q, L075G/V187H/I252Q/L264R,
 L075Q/D130A/G156W/V187N, L075Q/V077I/D130A/V187Q, L075Q/V077I/G156W/V187N,
 60 L075Q/V077I/V154I/V187Q, L075Q/V077I/V187T/T189D, L075R/D130A/V187T/L264R,
 A018K/D130A/G156W/V187N/L264R, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V187T, A018K/G023Q/A049V/V077I/V187T,
 A018K/G023Q/E045F/L075Q/V187T, A018K/G023Q/K024A/D130A/V187Q, A018K/G023Q/L075Q/G 156W/V187T,
 A018K/G023Q/L075Q/V187T/T189D, A018K/G023Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/N094R/D130A/V187N,
 A018K/L075Q/D111A/D130A/V187T, A018K/L075Q/N094R/D130A/V187N, A018K/L075Q/N094R/G156W/V187N,
 65 D027S/E056K/D111A/V187N/L264R, E056K/D130A/V187H/I252Q/L264R, E056K/L075G/V187N/I252Q/L264R,
 E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, F051T/L075G/V187N/I252Q/L264R, F051T/L075Q/V187N/I252Q/L264R,

	G023K/D027S/E056K/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187T, G023K/L075Q/D111A/D130A/V187T, G023K/N094R/G156W/V187N/T189Q, 5 G023Q/D027S/V154I/V187N/L264R, G023Q/K024A/L075Q/G156W/V187N, G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, K024A/L075Q/V077I/G156W/V187N, L075G/D130A/V187T/I252Q/L264R, 10 L075Q/N094R/D130A/G156W/V187T, L075R/D130A/V187T/T189Q/L264R, A018K/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/V077I/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187Q, 15 A018K/G023Q/A049V/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/E045F/L075Q/G156W/V187T, A018K/G023Q/L075Q/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/L075Q/V077I/G156W/V187N, A018K/G023Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, 20 A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V187N/T189Q, A018K/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, D027Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, D027Q/L075Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, 25 D027S/E056K/S058M/V187T/I252Q/L264R, D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, G023K/D027S/L075R/V187N/I252Q/L264R, G023K/E056K/L075R/D130A/V187N/L264R, G023K/F051T/G091Q/D130A/V187H/L264R, 30 G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/N094R/V154I/V187T/L264R, G023K/N094R/D111A/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/F051T/L075Q/V187T/I252Q, G023Q/D027S/L075Q/D130A/V187T/I252Q, 35 G023Q/E045F/A049V/L075Q/V077I/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T/T189D, G023Q/F051T/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/K024A/D130A/V154I/G156W/V187Q, G023Q/K024A/V077I/D130A/G156W/V187N, 40 G023Q/L075R/V154I/G156W/V187N/L264R, K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187N, K024A/L075Q/V154I/V187T/T189Q/L264R, L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q, L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, 45 N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/K024A/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, 50 A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q, A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027Q/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, 55 F051T/L075G/G091Q/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, 60 G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/E056K/L075R/D130A/V187N/T189Q, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, 65 G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N,	G023K/D111A/V154I/V187T/L264R, G023K/E056K/L075R/V187N/L264R, G023K/L075Q/V187H/I252Q/L264R, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/V187T, G023Q/K024A/L075Q/V077I/V187Q, G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, K024A/L075Q/V077I/V154I/V187N, L075Q/D111A/D130A/V187T/T189Q, L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, L075R/D111A/D130A/V187N/T189Q, N011K/G023Q/L075Q/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D130A/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/L075Q/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/L075R/N094R/D130A/V187N, A018K/G023Q/A049V/L075Q/V077I/V187T, A018K/G023Q/K024A/V077I/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/V187T/T189D, A018K/K024A/D111A/V187N/T189Q/L264R, A018K/K024A/L075Q/V077I/D130A/V187N, A018K/L075Q/D130A/V187N/T189Q/L264R, A018K/N094R/D111A/D130A/V154I/V187N, D027Q/F051T/L075Q/D130A/V187H/L264R, D027Q/S058M/L075R/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075Q/G091Q/V187H/I252Q/L264R, G023K/D027S/L075R/D130A/V187T/I252Q, G023K/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/F051T/D130A/V187N/I252Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V154I/G156W/V187Q, G023K/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N, G023K/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023Q/A049V/L075Q/G156W/V187T/T189D, G023Q/D027S/L075G/D130A/V187H/L264R, G023Q/E045F/A049V/L075Q/G156W/V187T, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, G023Q/F051T/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075G/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/K024A/L075Q/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V187Q, K024A/D111A/D130A/V187T/T189Q/L264R, K024A/L075Q/V154I/V187N/T189Q/L264R, K024A/L075R/D111A/V154I/G156W/V187N, L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, F051T/L075R/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/S058M/L075Q/D130A/V187N, G023K/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056K/L075Q/D111A/G156W/V187N/L264R, G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/F051T/L075R/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,
--	--	--

K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, L075Q/D 111 A/D 130A/G 156W/V 187N/T 189Q/L264R,
N011K/E056K/L075Q/0130A/V154I/V187N/T189Q, N011K/G023K/L075Q/D1 1 1A/D130A/V154I/V187N,
A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q,
A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q,
5 A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R,
A018K/G023K/L075Q/V077I/0130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,
A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
10 A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156WA/187N,
A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R,
F051T/E056K/L075G/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023K/D027S/E056K/L075G/L130A/V187T/I252Q/L264R,
15 G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,
G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, G023K/F051 T/E056 K/L075 R/G091 C/D 130A/V
187T/L264 R, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q,
G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
20 G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
G023Q/D027Q/F051T/S058M/L075R/D130A/V187T/L264R,
G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q,
G023Q/D027S/S058M/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
25 G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
G023Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N,
30 G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
N011K/G023Q/L075Q/D111A/D130A/V154I/V187N/L264R,
A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
35 A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H,
A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N,
A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
40 D027Q/F051T/S058M/L075G/G091Q/D130A/V187T/I252Q/L264R,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,
G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q,
G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R,
45 G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156WA/187N/T189Q/L264R,
N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
50 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R,
55 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/I252Q,
G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
N011K/G023Q/E056K/L075R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,
60 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156WA/187N/L264R,
A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T1 89D,
65 A018K/G023Q/D027S/P029E/N033D/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N1 01 D/R 108K/H 135F/D
137V/G 156W/V 187T/T 189D

opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) para rendimiento de limpieza superior a 1.0: o

(g) la variante comprende modificaciones aminoacídicas seleccionadas de entre: D130A/V187N, V187T/L264R, A018K/L075Q/V187T, A049V/V187T/T189D, G023K/D130A/V187T, G023K/E056K/V187T, G023K/V187N/L264R,

[illegible]

	L075Q/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/V187Q,	L075R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R, N011K/G023Q/L075Q/D130A/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V154I/G156W/V187Q,
5	A018K/G023K/K024A/N094R/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T, K/G023Q/K024A/L075R/N 094 R/G 156W/V 187N , K/K024A/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R,	A018 K/G023Q/E045 F/A049V/L075Q/G 156W/V 187T, A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/V187N, A018K/G023Q/L075R/V077I/N094R/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/D130A/G156W/V187T/T189Q,
10	A018K/K024A/L075Q/D130A/V154I/G156W/V187T, A018K/L075Q/N094R/D111A/V154I/V187T/L264R, D027Q/F051T/L075Q/G091Q/D130A/V187T/I252Q, D027S/L075RA/154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/L264R, G023K/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/I252Q,	A018K/L075Q/D111A/V154I/V187T/T189Q/L264R, D027Q/F051T/L075G/D130A/V187H/I252Q/L264R, D027S/F051T/L075G/G091Q/V187T/I252Q/L264R, E056K/L075Q/D111A/D130A/G156W/V187N/T189Q, G023K/D027S/F051T/S058M/G091Q/V187N/I252Q, G023K/K024A/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N,
15	G023K/K024A/L075Q/D130A/V187T/T189Q/L264R, G023K/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q, G023K/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R, G023Q/D027S/L075Q/G091Q/V187T/I252Q/L264R, G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D,	G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N, G023K/L075Q/D130A/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/L264R, G023Q/E045F/A049V/V077I/G156W/V187T/T189D, G023Q/E056 K/L075Q/D 111 A/G 156W/V 187N/L264 R,
20	G023Q/F051T/G091Q/D130A/V187H/I252Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187N, K024A/L075Q/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, N011K/D027S/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q,	G023Q/F051T/L075R/G091 C/V187N/I252Q/L264R, G023Q/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q, L075Q/D 111 A/D 130A/G 156W/V 187N/T 189Q/L264R, N011K/E056K/L075Q/D130A/V154I/V187N/T189Q,
25	N011K/G023K/L075Q/D1 1 1A/D130A/V154I/V187N, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023K/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023K/L075R/V077I/N094R/D130A/G156W/V187Q,	A018K/G023K/K024A/L075Q/D130Y/V154I/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075Q/N094R/D130A/G156W/V187Q, A018K/G023K/K024A/L075R/D111A/V154I/V187T/L264R, A018K/G023Q/E045F/L075Q/V077I/G156W/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/G156W/V187Q,
30	A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156WA/187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/L130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075Q/G091Q/V187H/I252Q,	A018K/G023Q/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/G023Q/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075R/D130A/V154I/G156W/V187T/L264R, G023K/D027S/E056K/L075G/L130A/V187T/I252Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R,
35	G023K/D027S/F051T/E056K/L075R/D130A/V187T/L264R, 187T/L264 R, G023K/K024A/L075R/N094R/V154I/G156W/V187T/T189Q, G023K/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	G023K/F051 T/E056 K/L075 R/G091 C/D 130A/V G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187T/L264R,
40	G023Q/D027S/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187N/I252Q, G023Q/D027S/F051T/S058M/G091Q/D130A/V187N/I252Q, G023Q/D027S/L075R/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q, G023Q/E056K/L075Q/D111A/V154I/V187N/T189Q/L264R, G023Q/K024A/L075Q/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,	
45	G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/V187N, G023Q/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q, K024A/D111A/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, N011K/G023K/D027S/L075R/V154I/G156W/V187N/T189Q, A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187N,	
50	A018K/G023K/K024A/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q, A018K/G023Q/D027S/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/G156W/V187H, A018K/G023Q/D027S/P029E/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,	
55	A018K/G023Q/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D, A018K/G023Q/K024A/L075R/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N, A018K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, D027S/E056K/L075Q/N094R/D111A/D130A/V187N/T189Q/L264R, G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075Q/G091Q/V187N/L264R,	
60	G023K/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/V187H/I252Q, G023K/K024A/L075Q/N094R/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R, G023K/K024A/N094R/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q/L264R, G023Q/D027S/F051T/E056K/L075G/G091Q/V187N/I252Q/L264R, G023Q/D027S/L075Q/N094R/D130A/V154I/G156W/V187N/L264R,	
65		

- N011K/G023K/L075R/D111A/D130A/V154I/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023Q/L075Q/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/G023K/L075R/V077I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q,
 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 5 A018K/G023Q/D027S/E045F/A049V/S058M/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/H135F/G156W/V187T,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/V187H,
 A018K/G023Q/D027S/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187H,
 A018K/G023Q/K024A/L075Q/V077I/N094R/D130A/V154I/G156W/V187Q,
 10 G023Q/D027S/F051T/E056K/L075R/G091Q/D130A/V187H/1252Q/L264R,
 G023Q/D027S/F051T/E056K/S058M/L075R/G091Q/D130A/V187H/1252Q,
 G023Q/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 N011K/A018K/G023K/K024A/L075R/V077I/D130A/V154I/V187T/T189Q,
 N011K/G023K/L075R/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 15 N011K/G023Q/L075Q/N094R/D111A/D130A/V154I/G156WA/187N/L264R,
 A018K/G023K/L075R/N094R/D111A/D130A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/S058M/L075Q/V077I/R108K/H135F/G156W/V187T,
 N011K/G023Q/D027S/L075Q/N094R/D111A/V154I/G156W/V187N/T189Q/L264R,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/V187T/T189D,
 20 A018K/G023Q/D027S/P029E/E045F/A049V/S058M/N073S/L075Q/R108K/H135F/V187T/T1 89D,
 A018K/G023Q/D027S/P029E/N0330/E045F/A049V/S058M/N073S/K074S/L075Q/V077I/N1 01 D/R 108K/H 135F/D
 137V/G 156W/V 187T/T 189D
 opcionalmente en la que la variante o el fragmento activo tiene un índice de rendimiento (pl) para rendimiento de
 limpieza superior a 1,0;
 25 en la que las posiciones de aminoácidos de la variante están numerada de forma correspondiente con la secuencia
 de aminoácidos de la lipasa de *Thermomyces lanuginose* expuesta en la SEQ ID NO: 1, y en la que los índices de
 rendimiento (pl) son con respecto a una enzima lipolítica de referencia que tiene la secuencia SEQ ID NO: 1

 7. La variante de enzima lipolítica o un fragmento activo de la misma de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 30 en la que la variante comprende las modificaciones aminoacídicas D130A/V187T, G23K/D130A/V187T,
 G23K/D130A/V187T/T189Q, o N11K/G23K/L75R/V77I/D130A/V154I/G156W/V187T/T189Q.

 8. Una composición que comprende al menos una variante de enzima lipolítica de una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 7, en la que opcionalmente:
 35 (a) la composición es una composición de limpieza, opcionalmente una composición detergente, y/o,
 (b) dicha composición es una composición granulada, en polvo, sólida, en barra, líquida, en pastilla, en gel, en pasta
 o una composición de dosificación unitaria, y/o
 (c) dicha composición es una composición detergente para ropa, una composición detergente para vajilla o una
 composición de limpieza de superficies duras, o un aditivo detergente para ropa, opcionalmente en la que el detergente
 40 para vajilla es una composición detergente para lavado a mano o una composición detergente para lavavajillas
 automático, y/o
 (d) dicha composición comprende además al menos un agente blanqueador, y/o
 (e) dicha composición de limpieza está desprovista de fosfato o en la que dicha composición de limpieza contiene
 fosfato, y/o
 45 (f) la composición comprende además al menos una enzima adicional seleccionada del grupo que consiste en
 proteasa, hemicelulasa, celulasa, peroxidasa, enzima lipolítica, enzima metalolipolítica, xilanas, lipasa, fosfolipasa,
 esterasa, perhidrolasa, cutinasa, pectinasa, pectato liasa, mananasa, queratinasa, reductasa, oxidasa, fenoloxidasa,
 lipoxigenasa, ligninasa, pululanasa, tanasa, pentosanasa, malanasa, β -glucanasa, arabinosidasa, hialuronidasa,
 condroitinasa, lacasa y amilasa.
 50
 9. Un procedimiento para hidrolizar un éster de ácido graso o triglicérido que comprende poner en contacto el éster de
 ácido graso o triglicérido con la variante de enzima lipolítica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

 10. Un procedimiento de limpieza, que comprende poner en contacto una superficie o un artículo con (i) una
 55 composición que comprende al menos una variante de enzima lipolítica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-
 7, o (ii) la composición de la reivindicación 8, opcionalmente en el que dicho artículo es una vajilla o un tejido.

 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho procedimiento comprende además la etapa de enjuagar
 dicha superficie o artículo después de poner en contacto dicha superficie o artículo con dicha composición de limpieza,
 60 que comprende además opcionalmente la etapa de secar dicha superficie o artículo después de dicho enjuague de
 dicha superficie o artículo.