REIVINDICACIONES

1. Una variante de cetorreductasa modificada que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 4 y una sustitución 196K, donde dicha posición se ha numerado con referencia a la SEQ ID NO: 4.

2. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 1, en donde la variante de cetorreductasa modificada comprende un conjunto de sustitución que se selecciona entre:
(a) 196K/145M;
(b) 196K/145M/87L/110I;
(c) 196K/145M/87L/110V;
(d) 196K/145M/87L/110I/190A;
(e) 196K/145M/87L/110I/194E; o
(f) 196K/145M/87L/110I/190A/194E;
en donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 4.

3. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 1 que tiene una secuencia polipeptídica con 95% o más de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 4.

4. La variante de cetorreductasa modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende:
(a) una secuencia polipeptídica que se establece en las SEQ ID NO: 6, 80, 104, 172, 186, 194, 252, 270, 272, 286, 328, y/o 330; o
(b) una secuencia polipeptídica que se selecciona entre las secuencias de numeración par que se establecen en las SEQ ID NO: 6, 8, 12, 16, 20, 22, 24 y 72 a 412.

5. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 6 y una o más sustituciones o un conjunto de

sustitución que se selecciona entre 12I/110I/145M/152G, 12I/145M, 87L/110I/145M, 87L/110I/145M/194H, 87L/110I/145M/194N, 87L/145M/194H, 110I, 110I/145M/152G/197G, 110I/145M/194H, 145M, 145M/152G, 145M/197G/226L, y 152S, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 6.

6. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 80 y una o más sustituciones que se seleccionan entre 17Q, 17S, 21A, 46V, 56C, 72A, 79L, 95I, 101C, 101L, 101T, 110V, 152K, 152L, 162G, 190A, 198A, 198Q, 210F, 210W, 211R, y 227V, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 80.

7. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 80 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 17M, 17Q, 17S, 79L, 157C, 159T, 190A/191T/194E, 190A/194E, 191T/194E, 194E, 198A, 198Q, y 211R, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 80.

8. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 104 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 17M/46V/190A, 17M/46V/198A/211R, 17M/96V/194E/198Q, 17M/190A/198A, 17M/190A/198Q, 46V/190A/194E/198Q, y 46V/194E/198Q, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 104.

9. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 172 y una o más sustituciones que se seleccionan entre 45L, 101R, 101Y, 179M, 194E, 204Q, 226V, y 231G, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 172.

10. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 186 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 95A/96A/97A/150A/153A/205A, 95A/96A/150A/153A/205A/206A/211A/249A, 95A/97A/143A/145A/150A/153A/202A/205A, 95A/97A/143A/145A/150A/153A/249A, 95A/97A/150A/153A, 95A/97A/150A/153A/202A/205A/206A, 95A/150A/153A/205A/206A/211A, 95A/150A/153A/205A/211A, 95A/150A/153A/206A/249A, 96A/150A/153A, 96A/150A/153A/206A, 97A/150A/153A, 97A/150A/153A/205A, 97A/150A/153A/205A/211A, 97A/150A/153A/206A, 143A/144A/145A/150A/153A/202A/205A/249A, 143A/145A/150A/153A, 144A/145A/150A/153A/205A/206A, 144A/150A/153A, 144A/150A/153A/202A/205A/206A, 145A/150A/153A/206A/249A, 145A/153A/211A, 150A/153A/202A/206A/249A, 150A/153A/205A/211A, 150A/153A/206A/211A, 150A/153A/211A, y 150A/153A/249A, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 186.

11. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 186 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 7Q/147I, 103R 147I, 110V, 110V/179M/194E, 147I, y 249Y, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 186.

12. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 194 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 7Q/12I/54S/110V/150D/153L/194E/205M/211L/249Y, 12I/54S/72T/110V/150D/152M/153L/194E/205M/211L/249Y, 12I/72S/101Y/103Q/110V/152M/249Y, 12I/72S/110V/147I/152M/204Q, 45L/54S/72S/110V/152M/194E/204Q,

72S/110V/147M/150D/152M/153L/194E/205M/211L/249Y, y 110V/150D/153L/179M/194E/205M/211L/249Y, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 194.

13. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 252 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 7Q/12I/54S/179Y/249Y, 7Q/152M, 12I/54S/72T/152M/179Y/249Y, 40E, 54S/72S, 72S/147M/152M/179Y/249Y, y 249Y, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 252.

14. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 270 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 92A/93E, 150D/152A/153L, 150Y/152A, 150Y/152S, y 194S/195A, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 270.

15. Una variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 272 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 92A/93D/95R, 93A/95K/109R, 93A/95R/109D/114T, 93D/95R, 93E/109R/114A, 93M, 93R/95A/114T, y 114A, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 272.

16. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 286 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 12I/45E/72T/109D/249Y, 12I/45E/93A/249Y, 12I/45E/249Y, 12I/109D/249Y, 45E/72T/249Y, 45E/109D/249Y, 45E/249Y, 96A, y 145A/150A, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 286.

17. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 328 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 150A, 150A/151A, 150A/195S, 195A, y 195S, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 328.

18. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 4, que tiene la secuencia polipeptídica establecida en la SEQ ID NO: 330 y una o más sustituciones o un conjunto de sustitución que se selecciona entre 12V/72S/109K/195R, 17A/73V/200P, 17A/115Q, 68E/72D/101K/152Q/205L, 68R/72D/101Q/152Q/205L, 68R/72R/124E,68R/72R/124E/152Q, 68R/101Q/124E/152Q/205L, 68R/124E/205L, 72D/152Q, 72K/152M/195R, 72K/195R, 72S/109K/152M/195R, 72S/109K/195R, 73V, 73V/147I, 79A, 93A, 93A/95R/145A/195R, 93A/109K/114T/145A/195R, 93A/195R, 95R/195R, 96P/108S/147I/200P, 96P/194N/200P, 101M/205L, 145A/195A, 147I, 147I/200P, 192R, 194N, 194N/200P, 195R, 198G, 198R, y 200P, donde dichas posiciones se han numerado con referencia a la SEQ ID NO: 330.

19. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 1, donde el polipéptido cetorreductasa modificada es capaz de convertir un sustrato de iso-α-ácido en un producto dihidro-(rho)-iso-α-ácido correspondiente.

20. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 1 que es capaz de convertir un sustrato iso-α-ácidos en un producto dihidro-(rho)-iso-α-ácidos correspondiente con por lo menos 10 veces la actividad del polipéptido de referencia de la SEQ ID NO: 4.

21. La variante de cetorreductasa modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde dicha cetorreductasa modificada comprende una propiedad mejorada en comparación con la cetorreductasa de la SEQ ID NO: 4.

22. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 21, donde la propiedad mejorada comprende una actividad mejorada de conversión de iso-α-ácidos en los dihidro-(rho)-iso-α-ácidos correspondientes en comparación con la cetorreductasa de la SEQ ID NO: 4.

23. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 21, donde la propiedad mejorada comprende una actividad mejorada a altas concentraciones de sustrato en comparación con la cetorreductasa de la SEQ ID NO: 4.

24. La variante de cetorreductasa modificada de la reivindicación 21, donde la propiedad mejorada comprende una actividad mejorada a bajas concentraciones de cofactor en comparación con la cetorreductasa de la SEQ ID NO: 4.

25. Una secuencia polinucleotídica modificada que codifica la variante de cetorreductasa modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-24.

26. La secuencia polinucleotídica modificada de la reivindicación 25, donde dicha secuencia comprende una secuencia polinucleotídica que se selecciona entre las secuencias de numeración impar que se establecen en las SEQ ID NO: 5, 7, 11, 15, 19, 21, 23 y 71 a 411.

27. Un vector que comprende la secuencia polinucleotídica modificada de las reivindicaciones 25 y/o 26.

28. El vector de la reivindicación 21, que además comprende por lo menos una secuencia de control.

29. El vector de las reivindicaciones 27 y/o 28, donde dicho vector comprende la SEQ ID NO: 413 o 414.

30. Una célula huésped para la expresión de polipéptidos modificados que comprende el vector de cualquiera de las reivindicaciones 27, 28, y/o 29, que se selecciona entre *E. coli*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus minor*, *Streptomyces* y *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, células de *Drosophila* S2, *Spodoptera* Sfi9, células CHO, COS, BHK, 293, y células de melanoma de Bowes.

31. Un método para producir la variante de cetorreductasa modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, que comprende cultivar dicha célula huésped de la reivindicación 30 en condiciones en las que dicha célula huésped produce dicha variante de cetorreductasa modificada.

32. El método de la reivindicación 31, que comprende además el paso de recuperar dicha variante de cetorreductasa modificada producida por dicha célula huésped.

33. El método de las reivindicaciones 31 y/o 32, donde la variante de cetorreductasa modificada es producida por una célula huésped que comprende el vector de las SEQ ID NO: 413 y/o 414.

34. Una composición que comprende una variante de cetorreductasa modificada que se provee en cualquiera de las reivindicaciones 1-24.