(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 910 120**

(51) Int. CI.:

C12N 9/22 (2006.01)
C11D 3/386 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2018 E 18202983 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.02.2022 EP 3476936**

(54) Título: **Composiciones detergentes que comprenden variantes polipeptídicas**

(30) Prioridad:

27.10.2017 EP 17199032
30.11.2017 EP 17204815

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2022

(73) Titular/es:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US

(72) Inventor/es:

OESTERGAARD, LARS HENRIK;
GIGER, LARS;
JOHANSEN, ANNETTE HELLE;
BEIER, LARS;
KNÖTZEL, JÜRGEN CARSTEN FRANZ;
ABEL, GERNOT J.;
GORI, KLAUS y
LANT, NEIL JOSEPH

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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 detergentes que comprenden variantes polipeptídicas

Referencia a un listado de secuencias

Esta solicitud contiene una lista de secuencias en un soporte de lectura informática, que se incorpora a la presente por referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones detergentes que comprenden variantes de ADNasa novedosas que presentan alteraciones en relación con la ADNasa precursora en una o más propiedades que incluyen: capacidad limpiadora, estabilidad del detergente y/o estabilidad durante el almacenamiento. Las composiciones de la invención son adecuadas para usar en procesos de limpieza y composiciones detergentes, tales como composiciones para lavado de ropa y composiciones para lavado de vajillas, incluidas composiciones para lavado de vajillas a mano o en lavavajillas. La presente invención también se refiere a métodos para preparar composiciones detergentes y métodos de lavado.

Antecedentes de la invención

Las superficies duras y los tejidos están expuestos a la suciedad y los microorganismos del entorno y de la suciedad corporal. La suciedad que se deposita sobre dichas superficies puede agudizar la adhesión de microorganismos y, por consiguiente, la formación de suciedad de origen microbiano, por ejemplo, suciedad de biopelículas. Las biopelículas comprenden una matriz de sustancia polimérica extracelular (EPS): una conglomeración polimérica que comprende generalmente ADN extracelular, proteínas y polisacáridos. Estas suciedades son pegajosas, difíciles de eliminar y producen la adhesión adicional de otras suciedades. Por lo tanto, la suciedad relacionada con el cuidado doméstico es compleja y puede comprender partículas, proteínas, almidón, grasa y también EPS. Por consiguiente, la eliminación de manchas también es compleja y se han usado una variedad de enzimas en composiciones detergentes durante muchos años, incluidas amilasas, proteasas y lipasas. Las enzimas desoxirribonucleasas (ADNasa) también pueden ser útiles.

Para ser útil en los procesos de limpieza doméstica, una enzima tal como una ADNasa debe ser estable en composiciones detergentes y compatible con componentes detergentes estándar tales como tensioactivos, aditivos reforzantes de la detergencia, blanqueadores, etc. La presente invención proporciona composiciones detergentes que comprenden dichas enzimas para proporcionar una buena limpieza. La invención también puede tener la ventaja de mejorar el lavado de ropa y la higiene en la lavadora o lavavajillas.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición detergente que comprende una variante de ADNasa. La variante de ADNasa en comparación con una ADNasa que tiene la Id. de sec. n.°: 1, comprende dos o más sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1), en donde la variante tiene una identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 o el polipéptido mostrado en la Id de sec. n.°: 28 de al menos 90 %, y en donde la variante tiene actividad ADNasa y en donde la variante ADNasa tiene una estabilidad mejorada en comparación con la ADNasa que tiene la secuencia del polipéptido mostrada en la Id. de sec. n.°: 1; y un adyuvante de composición detergente.

Preferiblemente, la variante de ADNasa cuando se compara con una ADNasa que tiene la Id. de sec. n.°: 1 comprende dos o más de las siguientes mutaciones T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D, G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1), en donde la variante tiene una identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 o el polipéptido mostrado en la Id de sec. n.°: 28 de al menos 80 % y la variante tiene actividad ADNasa; y un adyuvante de composición de detergente.

La invención también proporciona un método para preparar una composición detergente que comprende mezclar una variante de ADNasa como se ha descrito anteriormente; y un adyuvante de composición de detergente, para formar una composición detergente.

La invención también proporciona un método de lavado que comprende (i) poner en contacto una superficie, preferiblemente la superficie de un tejido, con una solución de lavado acuosa que comprende una variante de ADNasa

como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente un adyuvante de composición de detergente; y opcionalmente aclarar y/o secar la superficie.

La composición detergente y/o el método de limpieza de la presente descripción se pueden usar: en la limpieza profunda de un artículo o superficie, especialmente de un tejido; para prevenir y/o reducir la adherencia de un artículo o superficie manchada, especialmente un tejido; para pretratar las manchas de un artículo o superficie manchada, especialmente un tejido; para prevenir y/o reducir la redeposición de la suciedad sobre una superficie o artículo, especialmente un tejido, durante un ciclo de lavado; para prevenir y/o reducir la adherencia de la suciedad a un artículo o superficie, especialmente un tejido; para mantener o mejorar la blancura de un artículo o superficie, especialmente un tejido; y/o para prevenir y/o reducir el mal olor en un artículo o superficie, especialmente un tejido.

Secuencias

Id. de sec. n.º: 1 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus cibi*

Id. de sec. n.º: 2 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus orikoshii*

Id. de sec. n.º: 3 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-62520*

Id. de sec. n.º: 4 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus horikoshii*

Id. de sec. n.º: 5 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus horikoshii*

Id. de sec. n.º: 6 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-16840*

Id. de sec. n.º: 7 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-16840*

Id. de sec. n.º: 8 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-62668*

Id. de sec. n.º: 9 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-13395*

Id. de sec. n.º: 10 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus horneckiae*

Id. de sec. n.º: 11 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-11238*

Id. de sec. n.º: 12 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-62451*

Id. de sec. n.º: 13 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp-18318*

Id. de sec. n.º: 14 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus idriensis*

Id. de sec. n.º: 15 es el polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus algicola*

Id. de sec. n.º: 16 polipéptido maduro obtenido a partir de la *muestra ambiental J*

Id. de sec. n.º: 17 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus vietnamensis*

Id. de sec. n.º: 18 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus hwajinpoensis*

Id. de sec. n.º: 19 polipéptido maduro obtenido a partir de *Paenibacillus mucilaginosus*

Id. de sec. n.º: 20 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus indicus*

Id. de sec. n.º: 21 Polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus marisflavi*

Id. de sec. n.º: 22 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus luciferensis*

Id. de sec. n.º: 23 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus marisflavi*

Id. de sec. n.º: 24 polipéptido maduro obtenido a partir de *Bacillus sp. SA2-6*

Id. de sec. n.º: 25 motivo [D/M/L][S/T]GYSR[D/N]

Id. de sec. n.º: 26 motivo ASXNRSKG

Id. de sec. n.°: 27 Variante de ADNasa

Id. de sec. n.°: 28 Variante de ADNasa

Definiciones

El término "adyuvante" significa cualquier material líquido, sólido o gaseoso seleccionado para el tipo particular de composición detergente deseada y la forma del producto (p. ej., líquido, gránulo, polvo; pastilla, pasta, pulverizado, dosis unitaria, tal como pastilla o bolsa, gel o composición espumosa), siendo estos materiales también preferiblemente compatibles con la enzima variante de ADNasa utilizada en la composición. En algunos aspectos, las composiciones en gránulos están en forma "compacta" mientras que, en otros aspectos, las composiciones líquidas están en forma "concentrada".

El término "variante alélica" significa cualquiera de dos o más formas alternativas de un gen que ocupa el mismo locus cromosómico. Las variaciones alélicas surgen naturalmente mediante mutación, y pueden dar como resultado el polimorfismo entre poblaciones. Las mutaciones génicas pueden ser silenciosas (sin cambios en el polipéptido codificado) o pueden codificar polipéptidos que tienen secuencias de aminoácidos alteradas. Una variante alélica de un polipéptido es un polipéptido codificado por una variante alélica de un gen.

"Biopelícula" es una suciedad de origen microbiano que puede producir cualquier grupo de microorganismos y típicamente comprende una matriz de sustancia polimérica extracelular (EPS). La biopelícula de EPS es un conglomerado polimérico compuesto generalmente por ADN extracelular, proteínas y polisacáridos. Las bacterias productoras de biopelícula incluyen, por ejemplo, las siguientes especies: *Acinetobacter* sp., *Aeromicrobium* sp., *Brevundimonas* sp., *Microbacterium* sp., *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus epidermidis* y *Stenotrophomonas* sp.

El término "ADNc" significa una molécula de ADN que se puede preparar mediante transcripción inversa a partir de una molécula de ARNm madura sometida a corte y empalme obtenida a partir de una célula procariota o eucariota. Un ADNc carece de secuencias intrónicas que pueden estar presentes en el ADN genómico correspondiente. El transcrito primario inicial de ARN es un precursor del ARNm que se procesa mediante una serie de etapas, incluido el corte y empalme, antes de aparecer como un ARNm maduro de corte y empalme.

El término "clado" significa un grupo de polipéptidos agrupados según características homólogas rastreadas hasta un ancestro común. Los clados polipeptídicos pueden visualizarse como árboles filogénicos y un clado es un grupo de polipéptidos que consiste en un ancestro común y todos sus descendientes lineales. Los polipéptidos que forman un grupo, p. ej., un clado como se muestra en un árbol filogenético, a menudo pueden compartir propiedades comunes y también pueden estar funcionalmente más estrechamente relacionados que otros polipéptidos no pertenecientes al clado.

El término "secuencia codificante" significa un polinucleótido que especifica directamente la secuencia de aminoácidos de su producto polipeptídico. Los límites de la secuencia codificante por lo general están determinados por un marco de lectura abierto, que normalmente se inicia con el codón de inicio ATG o con codones de inicio alternativos tales como GTG y TTG y finaliza con un codón de detención tal como TAA, TAG, y TGA. La secuencia codificante puede ser un polinucleótido de ADN, ADNc, sintético o recombinante.

La expresión "secuencias de control" significan todos los componentes necesarios para expresar un polinucleótido que codifica una variante de la presente invención. Cada secuencia de control puede ser de origen natural o externo para el polinucleótido que codifica la variante, o naturales o externos entre sí. Dichas secuencias de control incluyen, aunque no de forma limitativa, una secuencia líder, una secuencia de poliadenilación, una secuencia de propéptido, un promotor, una secuencia de péptido señal, y un terminador de la transcripción. Como mínimo, las secuencias de control incluyen un promotor, y señales de detención de la transcripción y de la traducción. Las secuencias de control pueden estar provistas de conectores para introducir sitios de restricción específicos que facilitan la unión de las secuencias de control con la región codificadora del polinucleótido que codifica una variante.

Por la expresión "limpieza profunda" se entiende la reducción o eliminación de componentes de la suciedad tal como la materia orgánica, p. ej. biopelículas, EPS o partes de los mismos, tales como polisacáridos, proteínas, ADN, suciedad u otros componentes presentes en, p. ej., la biopelícula o EPS.

La expresión "composición detergente" incluye, salvo que se indique lo contrario, agentes para el lavado granulados o en polvo universales o de limpieza intensiva, especialmente detergentes limpiadores; agentes para el lavado líquidos, en forma de gel o pasta universales, especialmente los tipos líquidos denominados de limpieza intensiva (HDL); detergentes líquidos para tejidos delicados; agentes para el lavado manual de vajillas o agentes para el lavado de vajillas de acción suave, especialmente los de tipo muy espumante; agentes para el lavado en lavavajillas, incluidos los diversos tipos en pastilla, granulado, líquido y coadyuvante de aclarado para uso doméstico e institucional; agentes líquidos para limpieza y desinfección, incluyendo los tipos antibacterianos para lavado a mano, pastillas para limpieza,

pastillas de jabón, colutorios, limpiadores de dentaduras postizas, champús para coches o moquetas, limpiadores de baños; champús para cabello y productos de aclarado del cabello; geles de ducha, baños de espuma; limpiadores para metales; así como sustancias auxiliares de limpieza tales como aditivos blanqueadores, aditivos de perfumes u otros aditivos para usar en un proceso de limpieza o tratamiento de superficies, tal como un proceso de lavado de ropa y los tipos "barra antimanchas" o para pretratamiento. La composición detergente puede estar en forma de dosis unitaria, tal como una pastilla o bolsa que comprende líquido, gel y/o sólido, tal como una composición detergente granulada o en polvo, opcionalmente encapsulada en una película, preferiblemente una bolsa soluble en agua. Las expresiones "composición detergente" y "formulación detergente" se usan en referencia a mezclas que están destinadas a usarse en un medio de lavado para la limpieza de objetos sucios. En algunos aspectos, la expresión se usa en referencia al lavado de tejidos y/o prendas (p. ej., "detergentes para ropa"). En aspectos alternativos, la expresión se refiere a otros detergentes, tales como los utilizados para limpiar platos, cubiertos, etc. (p. ej., "detergentes para lavavajillas"). No se pretende que la presente invención esté limitada a ninguna formulación o composición detergente en particular. La expresión "composición detergente" no pretende limitarse a composiciones que contengan tensioactivos. Se pretende que, además de las variantes según la invención, la expresión abarque detergentes que pueden contener, p. ej., tensioactivos, aditivos reforzantes de la detergencia, quelantes o agentes quelantes, sistemas blanqueadores o componentes blanqueadores, polímeros, acondicionadores de tejidos, reforzadores de espuma, supresores de jabonaduras, colorantes, perfume, inhibidores del deslustre, abrillantadores ópticos, bactericidas, fungicidas, agentes de suspensión de suciedad, agentes anticorrosivos, inhibidores enzimáticos o estabilizadores, activadores enzimáticos, transferasa(s), enzimas hidrolíticas, oxidorreductasas, agentes tonalizadores y colorantes fluorescentes, antioxidantes, y solubilizantes. Las composiciones detergentes también se pueden usar en una etapa de tratamiento de tejidos, por ejemplo, pueden proporcionar una etapa refrescante de tejidos, suavizante de tejidos y/o de rejuvenecimiento de color.

La expresión "ADNasa", "variantes de ADNasa" o "ADNasa precursora" significa un polipéptido con actividad ADNasa que cataliza la escisión hidrolítica de enlaces fosfodiéster en el ADN, degradando así el ADN. Las ADNasas pertenecen a las esterasas (EC-número 3.1), un subgrupo de las hidrolasas. Las ADNasas se clasifican como EC 3.1.21.X, donde X=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9. El término "ADNasa" y la expresión "un polipéptido con actividad ADNasa" pueden usarse indistintamente en toda la solicitud. Para los fines de la presente invención, la actividad ADNasa se determina según el procedimiento descrito en el Ensayo I o Ensayo II. En algunos aspectos, las variantes de ADNasa de la presente invención tienen una actividad ADNasa mejorada en comparación con la ADNasa precursora. En algunos aspectos, las variantes de ADNasa de la presente invención tienen al menos 100 %, p. ej., al menos 110 %, al menos 120 %, al menos 130 %, al menos 140 %, al menos 150 %, al menos 160 %, al menos 170 %, al menos 180 %, al menos 190 % o al menos 200 % de actividad ADNasa en comparación con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 o tal como de 100 % a 200 % de actividad ADNasa en comparación con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1.

La expresión "cantidad eficaz de enzima" se refiere a la cantidad de enzima necesaria para lograr la actividad enzimática requerida en la aplicación específica, p. ej., en una composición detergente definida. Dichas cantidades eficaces serán fácilmente determinadas por un experto en la técnica y dependen de muchos factores, tales como la enzima particular utilizada, la aplicación de limpieza, la composición específica de la composición detergente y si se requiere una composición líquida o seca (p. ej., granulada, en pastilla) y similares. La expresión "cantidad eficaz" de una variante de ADNasa se refiere a la cantidad de variante de ADNasa descrita anteriormente que logra un nivel deseado de actividad enzimática, p. ej., en una composición detergente definida.

El término "expresión" incluye cualquier etapa implicada en la producción de la variante incluido, aunque no de forma limitativa, la transcripción, la modificación posterior a la transcripción, la traducción, la modificación posterior al a traducción, y la secreción.

El término "vector de expresión" significa una molécula de ADN, linear o circular, que comprende un segmento que codifica un polinucleótido que codifica una variante, y está unido operativamente a nucleótidos adicionales que realizan su expresión.

El término "tejido" abarca cualquier material textil. Por lo tanto, se pretende que el término abarque prendas de vestir, así como tejidos, hilos, fibras, materiales no tejidos, materiales naturales, materiales sintéticos y cualquier otro material textil.

La expresión sistema con "concentración de detergente alta" incluye detergentes en donde más de aproximadamente 2000 ppm de los componentes detergentes están presentes en el agua de lavado. Los detergentes europeos generalmente se consideran sistemas de alta concentración de detergente.

El término "célula hospedadora" significa cualquier tipo celular susceptible de transformación, transfección, transducción y similares con una construcción de ácido nucleico o vector de expresión que comprende un polinucleótido de la presente invención. El término "célula hospedadora" abarca cualquier progenie de una célula precursora que no sea idéntica a la célula precursora debido a mutaciones que se producen durante la replicación.

La expresión "propiedad mejorada" significa una característica asociada con una variante que se mejora en comparación con la precursora en comparación con una ADNasa con la Id. de sec. n.º: 1, o en comparación con una ADNasa que tiene la secuencia de aminoácidos idéntica a dicha variante pero que no tiene las alteraciones

en dos o más de dichas posiciones especificadas. Dichas propiedades mejoradas incluyen, aunque no de forma limitativa, estabilidad, tal como estabilidad de detergente, capacidad limpiadora, p. ej., efecto de limpieza o efecto de limpieza profunda que pueden incluir, aunque no de forma limitativa, efecto de desencolado. "Propiedades mejoradas" también incluye estabilidad mejorada en presencia de ciertas enzimas, p. ej., proteasas (estabilidad frente a proteasas) o sustancias, p. ej., estabilidad en presencia de sulfito, p. ej. estabilidad frente a sulfito.

La expresión "actividad de ADNasa mejorada" se define en la presente descripción como una actividad ADNasa alterada, p. ej., mediante el aumento de la catálisis de la escisión hidrolítica de los enlaces fosfodiéster del ADN, es decir la variante de ADNasa que muestra una alteración de la actividad en relación (o en comparación) con la actividad de la ADNasa precursora, tal como en comparación con una ADNasa con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con una ADNasa que tiene la secuencia de aminoácidos idéntica a dicha variante pero que no tiene las alteraciones en una o más de dichas posiciones especificadas.

La expresión sistema con "concentración de detergente alta" incluye detergentes donde menos de aproximadamente 800 ppm de los componentes detergentes están presentes en el agua de lavado. Los detergentes asiáticos, p. ej., los detergentes japoneses se consideran de forma típica sistemas de concentración de detergente bajo.

La expresión "capacidad limpiadora mejorada" incluye, pero no se limita a las expresiones efecto de limpieza o "efecto de limpieza profunda". La capacidad mejorada, p. ej., la limpieza o la capacidad limpiadora profunda de una variante de ADNasa según la invención, se mide en comparación con el precursor de ADNasa, p. ej., la ADNasa mostrada en la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con una ADNasa que tiene la secuencia de aminoácidos idéntica a dicha variante pero que no tiene las alteraciones en una o más de dichas posiciones especificadas. La capacidad mejorada, p. ej., la capacidad limpiadora profunda puede expresarse como un valor de remisión de las muestras manchadas. Tras lavar y enjuagar, las muestras se extienden y se dejan secar al aire a temperatura ambiente durante la noche. Todas las muestras lavadas se evalúan el día después del lavado. Las evaluaciones de la reflectancia de la luz de las muestras se realizan utilizando un espectrofotómetro de reflectancia Macbeth Color Eye 7000 con una abertura muy pequeña. Las mediciones se realizan sin UV en la luz incidente y se extrae la remisión a 460 nm. Una respuesta positiva indica que la suciedad se ha eliminado, incluida la suciedad adherida al tejido debido a, p. ej., una capa pegajosa de biopelícula o que contiene EPS.

El término "polinucleótido aislado" significa un polinucleótido que está modificado por la mano humana. En algunos aspectos, el polinucleótido aislado es al menos 1 % puro, p. ej., al menos 5 % puro, al menos 10 % puro, al menos 20 % puro, al menos 40 % puro, al menos 60 % puro, al menos 80 % puro, al menos 90 % puro y al menos 95 % puro, tal como se determina mediante electroforesis en gel de agarosa. Los polinucleótidos pueden ser de origen genómico, ADNc, ARN, semisintético, sintético, o cualquier combinación de los mismos.

El término "lavado" se refiere al lavado de ropa tanto doméstico como industrial y significa el proceso de tratamiento de textiles con una solución que contiene una composición limpiadora o detergente de la presente invención. El proceso de lavado puede llevarse a cabo, p. ej., utilizando p. ej. una lavadora doméstica o industrial o puede llevarse a cabo a mano.

La expresión "polipéptido maduro" significa un polipéptido en su forma final después de la traducción y cualquiera de sus modificaciones posteriores a la traducción, tales como procesamiento del extremo N, truncamiento del extremo C, glicosilación, fosforilación, etc. En algunos aspectos, el polipéptido maduro es los aminoácidos 1 al 182 de la Id. de sec. n.°: 1. Los extremos N del polipéptido maduro utilizados según la presente invención se confirmaron experimentalmente basándose en datos de secuenciación de extremos N de EDMAN y datos de Intact MS. Se conoce en la técnica que una célula huésped puede producir una mezcla de dos polipéptidos maduros muy diferentes (es decir, con un aminoácido del extremo C y/o extremo N diferente) expresado por el mismo polinucleótido.

La expresión "secuencia codificante del polipéptido maduro" significa un polinucleótido que codifica un polipéptido maduro que tiene actividad ADNasa.

La expresión sistema de "concentración media de detergente" incluye detergentes en donde los componentes detergentes están presentes en el agua de lavado entre aproximadamente 800 ppm y aproximadamente 2000 ppm. Los detergentes norteamericanos generalmente se consideran sistemas de concentración media de detergente.

La expresión "construcción de ácido nucleico" significa una molécula de ácido nucleico, tanto monocatenaria como bicatenaria, que está aislada de un gen natural, o se ha modificado para incluir segmentos de ácidos nucleicos de una forma que no se produciría de forma natural o que es sintética. El término construcción de ácido nucleico es un sinónimo del término "casete de expresión" cuando la construcción de ácido nucleico incluye las secuencias de control necesarias para expresar una secuencia codificante de la presente invención.

La expresión "composiciones detergentes no textiles" incluye composiciones detergentes para superficies no textiles que incluyen, aunque no de forma limitativa, composiciones para la limpieza de superficies duras, tales como composiciones detergentes para lavado de vajillas, incluidas las composiciones para lavado de vajillas a mano, composiciones para limpieza bucal, composiciones limpiadoras para dentaduras postizas y composiciones para aseo personal.

La expresión "operablemente unido" significa una configuración en la que una secuencia de control se coloca en una posición adecuada con respecto a la secuencia codificante de un polinucleótido de tal forma que la secuencia de control dirige la expresión de la secuencia codificante.

Las expresiones ADNasa "pariente", precursor de ADNasa o ADNasa precursora pueden usarse indistintamente. En el contexto de la presente invención, "ADNasa precursora" debe entenderse como una ADNasa en la que se hace al menos una alteración en la secuencia de aminoácidos para producir una variante de ADNasa que tiene una secuencia de aminoácidos que es menos del 100 % idéntica a la secuencia de ADNasa en la que se hizo la alteración, es decir, la ADNasa precursora. Por lo tanto, el precursor es una ADNasa que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica en comparación con la variante pero que no tiene las alteraciones en una o dos o más de las posiciones especificadas. Se entenderá que en el presente contexto, la expresión "que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica" se refiere al 100 % de identidad de secuencia. En un aspecto particular, la ADNasa precursora es una ADNasa que tiene al menos 60 %, al menos 61 %, al menos 62 %, al menos 63 %, al menos 64 %, al menos 65 %, al menos 66 %, al menos 67 %, al menos 68 %, al menos 69 %, al menos 70 %, al menos 72 %, al menos 73 %, al menos 74 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos el 84 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, a menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, por ejemplo al menos el 99,1 %, al menos el 99,2 %, al menos el 99,3 %, al menos el 99,4 %, al menos el 99,5 %, al menos el 99,6 % o el 100 % de identidad respecto de un polipéptido mostrado en la Id de sec n.º: 1.

La expresión "condiciones de lavado relevantes" se usa en la presente descripción para indicar las condiciones, especialmente la temperatura del lavado, el tiempo, la mecánica del lavado, la concentración de detergente, el tipo de detergente y la dureza del agua, que se usan realmente en hogares en un segmento del mercado de detergentes.

El término "estabilidad" incluye estabilidad durante el almacenamiento y estabilidad durante el uso, p. ej., durante un proceso de lavado, y refleja la estabilidad de la variante de ADNasa según la invención en función del tiempo, p. ej., cuánta actividad se retiene cuando la variante de ADNasa se mantiene en solución, en particular en una solución detergente. La estabilidad está influenciada por muchos factores, p. ej., pH, temperatura, composición detergente, p. ej., cantidad de aditivo reforzante de la detergencia, tensioactivos, etc. La estabilidad de la ADNasa puede medirse como se describe en los ejemplos 2-6. La expresión "estabilidad mejorada" o "estabilidad aumentada" se define en la presente descripción como una variante de ADNasa que muestra una mayor estabilidad en soluciones, con respecto a la estabilidad de la ADNasa precursora y/o con respecto a la Id. de sec. n.º: 1. "Estabilidad mejorada" y "estabilidad aumentada" incluyen estabilidad del detergente. La expresión "estabilidad del detergente" o "estabilidad del detergente mejorada" puede ser una mayor estabilidad de la actividad ADNasa en comparación con la ADNasa precursora. La estabilidad de ADNasa se mide como se describe en los ejemplos 2-6.

La expresión "variante sustancialmente pura" significa una preparación que contiene como máximo 10 %, como máximo 8 %, como máximo 6 %, como máximo 5 %, como máximo 4 %, como máximo 3 %, como máximo 2 %, como máximo 1 %, y como máximo 0,5 % en peso de otro material polipeptídico con el que está asociado de forma recombinante o natural. Preferiblemente, la variante es al menos 92 % pura, por ejemplo, al menos 94 % pura, al menos 95 % pura, al menos 96 % pura, al menos 97 % pura, al menos 98 % pura, al menos 99 %, al menos 99,5 % pura, y 100 % pura en peso del material polipeptídico total presente en la preparación. Las variantes de la presente invención están preferiblemente en una forma sustancialmente pura. Esto se puede conseguir, por ejemplo, preparando la variante por métodos recombinantes bien conocidos o por métodos de purificación clásicos.

El término "textil" se refiere a telas tejidas así como fibras cortadas y filamentos adecuados para su conversión o uso como hilos, telas tejidas, tricotadas y no tejidas. El término abarca hilos hechos de fibras tanto naturales como sintéticas (p. ej., fabricadas). La expresión "materiales textiles" es un término general para fibras, productos intermedios de hilo, hilo, tejidos y productos hechos de tejidos (p. ej., prendas de vestir y otros artículos).

La expresión "promotor de la transcripción" se usa para un promotor que es una región de ADN que facilita la transcripción de un gen particular. Los promotores de la transcripción se ubican típicamente cerca de los genes que regulan, en la misma cadena y antes (hacia la región 5' de la cadena codificante).

La expresión "terminador de la transcripción" se usa para una sección de la secuencia genética que marca el extremo del gen u operón del ADN genómico para la transcripción.

El término "variante" significa un polipéptido que tiene actividad ADNasa y que comprende una sustitución en una o más (p. ej., varias) posiciones. Una sustitución significa la sustitución del aminoácido que ocupa una posición por un aminoácido diferente, una deleción significa la eliminación de un aminoácido que ocupa una posición y una inserción significa añadir aminoácidos, p. ej., de 1 a 10 aminoácidos, preferiblemente 1-3 aminoácidos adyacentes a un aminoácido que ocupa una posición. Las variantes de la presente invención tienen al menos 20 %, p. ej., al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % de la actividad ADNasa del polipéptido maduro mostrado en la Id. de sec. n.º: 1. La expresión "variante de ADNasa"

significa un polipéptido que tiene actividad de ADNasa y que comprende una alteración, es decir, una sustitución, inserción y/o deleción en una o más (o una o varias) posiciones en comparación con la ADNasa precursora, p. ej., en comparación con la Id. de sec. n.º: 1.

La expresión "dureza del agua" o "grado de dureza" o "dH" o "ºdH" como se usa en la presente descripción se refiere a grados de dureza alemanes. Un grado se define como 10 miligramos de óxido de calcio por litro de agua.

La expresión "ADNasa de tipo natural" significa una ADNasa expresada por un organismo de origen natural, tal como un hongo, bacteria, arquea, levadura, planta o animal que se encuentra en la naturaleza.

Convenciones para la designación de variantes

Para los fines de la presente invención, el polipéptido descrito en la Id. de sec. n.º: 1 se utiliza para determinar el residuo de aminoácidos correspondiente en otra ADNasa. La secuencia de aminoácidos de otra ADNasa está alineada con el polipéptido descrito en la Id. de sec. n.º: 1 y, basándose en la alineación, el número de la posición del aminoácido correspondiente a cualquier resto de aminoácido del polipéptido descrito en la Id. de sec. n.º: 1 se determina usando, p. ej., el algoritmo de Needleman-Wunsch (Needleman y Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48: 443-453) según se implementa en el programa Needle del paquete EMBOSS (EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice *y col*., 2000, *Trends Genet.* 16: 276-277), preferiblemente la versión 5.0.0 o una versión superior. Los parámetros utilizados tienen una penalización por apertura de hueco de 10, una penalización por extensión de hueco de 0,5 y la matriz de sustitución EBLOSUM62 (versión para EMBOSS de BLOSUM62).

La identificación del correspondiente resto de aminoácido en otra ADNasa puede determinarse mediante una alineación de múltiples secuencias de polipéptidos usando varios programas informáticos que incluyen, aunque no de forma limitativa, MUSCLE (comparación múltiple de secuencias según el logaritmo de la expectativa; versión 3.5 o posterior; Edgar, 2004, *Nucleic Acids Research* 32: 1792-1797), MAFFT (versión 6.857 o posterior; Katoh y Kuma, 2002, *Nucleic Acids Research* 30: 3059-3066; Katoh y col., 2005, *Nucleic Acids Research* 33: 511-518; Katoh y Toh, 2007, *Bioinformatics* 23: 372-374; Katoh y col., 2009, *Methods in Molecular Biology* 537:_39-64; Katoh y Toh, 2010, *Bioinformatics* 26:_1899-1900) y EMBOSS EMMA que emplea ClustalW (1.83 o posterior; Thompson y col., 1994, *Nucleic Acids Research* 22: 4673-4680), utilizando sus respectivos parámetros predeterminados.

Cuando otra enzima se ha separado del polipéptido de la Id. de sec. n.º: 1 de tal forma que la comparación tradicional basada en secuencias no consigue detectar su relación (Lindahl y Elofsson, 2000, *J. Mol. Biol.* 295: 613-615), se pueden usar otros algoritmos de comparación de emparejamiento de secuencias. Se puede conseguir una mayor sensibilidad en la búsqueda basada en secuencias usando programas de búsqueda que utilizan representaciones probabilísticas de familias de polipéptidos (perfiles) para buscar en bases de datos. Por ejemplo, el programa PSI-BLAST genera perfiles mediante un proceso iterativo de búsqueda en bases de datos y puede detectar homólogos remotos (Atschul y col., 1997, *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-3402). Se puede conseguir incluso una mayor sensibilidad si la familia o superfamilia del polipéptido tiene uno o más representantes en las bases de datos de estructuras proteicas. Programas tales como GenTHREADER (Jones, 1999, *J. Mol. Biol.* 287: 797-815; McGuffin y Jones, 2003, *Bioinformatics* 19: 874-881) utilizan la información de una variedad de fuentes (PSI-BLAST, predicción de estructura secundaria, perfiles de alineamiento estructural, y potenciales de solvatación) como entrada de una red neuronal que predice el plegado estructural de una secuencia solicitada. Análogamente, el método de Gough y col., 2000, *J. Mol. Biol.* 313: 903-919, se puede usar para alinear una secuencia de estructura desconocida con los modelos de la superfamilia presentes en la base de datos SCOP. A su vez, estos alineamientos se pueden usar para generar modelos de homología del polipéptido, y dichos modelos se pueden evaluar para determinar la precisión usando una variedad de herramientas desarrolladas a tal fin.

Para las proteínas de estructura conocida, están disponibles diferentes herramientas y recursos para recuperar y generar alineamientos estructurales. Por ejemplo, las superfamilias de proteínas SCOP se han alineado estructuralmente, y dichas alineaciones están disponibles y se pueden descargar. Se pueden alinear dos o más estructuras proteicas usando una variedad de algoritmos tal como la matriz de distancia de alineamiento (Holm y Sander, 1998, *Proteins* 33: 88-96) o extensión combinatoria (Shindyalov y Bourne, 1998, *Protein Engineering* 11: 739-747) y la implementación de dichos algoritmos se puede utilizar adicionalmente para investigar bases de datos de estructuras con una estructura de interés para descubrir posibles homólogos estructurales (p. ej., Holm y Park, 2000, *Bioinformatics* 16: 566-567).

En la descripción de las variantes de la presente invención, la nomenclatura que se describe más adelante está adaptada para facilitar la referencia. Se emplean las abreviaturas de aminoácidos de una sola letra o de tres letras aceptadas por la IUPAC. Las posiciones de aminoácidos se indican con $\#_1$, $\#_2$, etc.

Sustituciones: En las sustituciones de aminoácidos se utiliza la siguiente nomenclatura: Aminoácido original, posición, aminoácido sustituido. Por consiguiente, la sustitución de valina en la posición $\#_1$ por alanina se designa como "Val$\#_1$Ala" o "V$\#_1$A". Se separan múltiples mutaciones con marcas de adición ("+") o por comas (,), p. ej., "Val$\#_1$Ala" + "Pro$\#_2$Gly" o

V#$_1$A, P#$_2$G, que representan sustituciones en las posiciones #$_1$ y #$_2$ de valina (V) y prolina (P) por alanina (A) y glicina (G), respectivamente. Si más de un aminoácido puede sustituirse en una posición dada, estos se enumeran entre paréntesis, tales como [X] o {X}. Por lo tanto, si tanto Trp como Lys pueden estar sustituidos en lugar del aminoácido que ocupa la posición #$_1$, esto se indica como X#$_1$ {W, K}, X#$_1$ [W, K] o X#$_1$ [W/K], donde X indica el residuo de aminoácido presente en la posición de la ADNasa precursora p. ej., tal como una ADNasa mostrada en la Id. de sec. n.º: 1 o una ADNasa que tiene al menos 60 % de identidad con la misma. En algunos casos, las variantes pueden representarse como #$_1$ {W, K} o X#$_2$P indica que los aminoácidos a sustituir varían dependiendo de la precursora. Por conveniencia, puesto que la Id. de sec. n.º: 1 se usa de forma típica para numerar las sustituciones, el aminoácido en la posición correspondiente de la Id. de sec. n.º: 1 se indica, p. ej., T1A. Sin embargo, será evidente para el experto en la materia que una variante de ADNasa que comprende T1A no se limita a las ADNasas precursoras que tienen treonina en una posición correspondiente a la posición 1 de la Id. de sec. n.º: 1. En una ADNasa precursora que tiene, p. ej., asparagina en la posición 1, la persona experta traduciría la mutación especificada como T1A a N1A. En caso de que la ADNasa precursora tenga alanina en la posición 1, el experto reconocerá que la ADNasa precursora no cambia en esta posición. Lo mismo se aplica para las deleciones e inserciones descritas a continuación. En la presente descripción, salvo que se indique lo contrario, la numeración es según la Id. de sec. n.º: 1.

Deleciones: En las deleciones de aminoácidos se utiliza la siguiente nomenclatura: Aminoácido original, posición, *. Por consiguiente, la deleción de valina en la posición #$_1$ se designa como "Val#$_1$*" o "V#$_1$*". Las deleciones múltiples se separan con marcas de adición ("+") o comas, p. ej., "Val# $_1$* + Pro#$_2$*" o "V#$_1$*, P#$_2$*".

Inserciones: La inserción de un residuo de aminoácido adicional, tal como p. ej. una lisina después de Val#$_1$ puede indicarse por: Val#$_1$ValLys o V#$_1$VK. Alternativamente, la inserción de un residuo de aminoácido adicional tal como lisina después de V#$_1$ puede indicarse por: *#$_1$aK. Cuando se inserta más de un residuo de aminoácido, tal como p. ej. una Lys, y Gly después de #$_1$, esto puede indicarse como: Val#$_1$ValLysGly o V#$_1$VKG. En dichos casos, el uno o más residuos de aminoácidos insertados también se pueden numerar por la adición de letras en minúscula al número de posición del residuo de aminoácido que precede al uno o más residuos de aminoácidos insertados, en este ejemplo: *#$_1$aK *#$_1$bG.

Múltiples alteraciones: Las variantes que comprenden múltiples alteraciones se separan con marcas de adición ("+") o por comas (,), p. ej., "Val#$_1$Trp+Pro#$_2$Gly" o "V#$_1$W, P#$_2$G" representa una sustitución de valina y prolina en las posiciones #$_1$ y #$_2$ por triptófano y glicina, respectivamente como se ha descrito anteriormente.

Diferentes alteraciones: Cuando se pueden introducir diferentes alteraciones en una posición, las diferentes alteraciones pueden separarse por una coma, p. ej., "Val#$_1$Trp, Lys" o V#$_1$W, K que representa una sustitución de valina en la posición #$_1$ con triptófano o lisina. Por lo tanto, "Val#$_1$Trp, Lys + Pro#$_2$Asp" designa las siguientes variantes: "Val#$_1$Trp+Pro#$_2$Asp", "Val#$_1$Lys+Pro#$_2$Asp" o V#$_1$W, K + P#$_2$D. La expresión "conjunto de sustitución", como se usa en la presente descripción, se refiere a más de una mutación en una variante, en comparación con la enzima precursora o de referencia, p. ej., el conjunto de sustitución T1I S13Y (en comparación con la Id. de sec. n.º: 1) es una variante con Id. de sec. n.º: 1 que comprende las dos mutaciones T1I+S13Y en comparación con la Id. de sec. n.º: 1.

Específico para la nomenclatura de clados

Para los fines de la presente invención, la nomenclatura [IV] o [I/V] significa que el aminoácido en esa posición puede ser isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V). Asimismo, la nomenclatura [LVI] y [L/V/I] significa que el aminoácido en esta posición puede ser una leucina (Leu, L), valina (Val, V) o isoleucina (Ile, I), etc. para otras combinaciones como se describe en la presente descripción. Salvo que se limite de otro modo adicionalmente, el aminoácido X se define de tal manera que puede ser cualquiera de los 20 aminoácidos naturales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones detergentes, métodos para preparar composiciones detergentes y métodos de limpieza de superficies que comprenden novedosas ADNasas preferiblemente obtenidas de *Bacillus*, en particular, *Bacillus cibi.* Las ADNasas adecuadas para usar en la invención comprenden al menos un 60 % de identidad de secuencia con un polipéptido con la Id. de sec. n.º: 1 y comprenden una alteración de al menos dos posiciones de aminoácidos en comparación con la ADNasa que tiene la Id. de sec. n.º: 1. Una variante de ADNasa adecuada para usar en la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos que comprende al menos dos sustituciones de un aminoácido preparadas en una posición equivalente a una posición en la Id. de sec. n.º: 1. Las variantes de ADNasa adecuadas para su uso en la presente invención tienen al menos una propiedad mejorada en comparación con la ADNasa precursora o en comparación con la Id. de sec. n.º: 1. Las propiedades incluyen, aunque no de forma limitativa: estabilidad tales como; estabilidad en detergentes, estabilidad de almacenamiento, estabilidad durante el lavado y estabilidad térmica, capacidad limpiadora en particular, capacidad limpiadora profunda, mayor nivel de expresión y reducción de malos olores. La presente invención puede usarse como un uso secundario incluso para reducir la adhesión o aumentar la eliminación de microorganismos tales como bacterias.

Variantes de ADNasa

La variante tiene preferiblemente una identidad de secuencia de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 %, con respecto a la secuencia de aminoácidos de la ADNasa precursora madura, p. ej., la ADNasa mostrada en la Id. de sec. n.º: 1.

La variante tiene una identidad de secuencia de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de, secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1.

Preferiblemente, la variante tiene actividad ADNasa y al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1.

La variante adecuada para usar en la presente invención, la alteración es una sustitución y la variante de ADNasa de la invención comprende dos o más sustituciones (en comparación con la Id. de sec. n.º: 1), en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde la variante tiene actividad ADNasa y en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 (numeración según la Id. de sec. n.º: 1).

Preferiblemente, el número de sustituciones en la variante para usar en la presente invención es 2-20, p. ej., 2-10 y 2-5, tales como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones, o 3-20, p. ej., al menos de 5 a 20, al menos de 10 a 20 o tal como al menos de 15 a 20 sustituciones en comparación con la ADNasa que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.º: 1.

Las variantes de ADNasa preferidas para su uso en la presente descripción tienen actividad ADNasa y comprenden uno o más de los conjuntos de sustituciones siguientes, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.º: 1:

T1I+S13Y; T1I+T22P; T1I+S39P; T1I+S42G; T1I+S42A; T1I+S42T; T1I+S57W; T1I+S57Y; T1I+S57F; T1I+S59V; T1I+S59I; T1I+S59L; T1I+V76L; T1I+V76I; T1I+Q109R; T1I+S116D; T1I+S116E; T1I+T127V; T1I+T127I; T1I+T127L; T1I+S144P; T1I+A147H; T1I+S167L; T1I+S167I; T1I+S167V; T1I+G175D; T1I+G175E; S13Y+T22P; S13Y+S25P; S13Y+S27L; S13Y+S39P; S13Y+S42G; S13Y+S42A; S13Y+S42T; S13Y+S57W; S13Y+S57Y; S13Y+S57F; S13Y+S59V; S13Y+S59I; S13Y+S59L; S13Y+V76L; S13Y+V76I; S13Y+Q109R; S13Y+S116D; S13Y+S116E; S13Y+T127V; S13Y+T127I; S13Y+T127L; S13Y+S144P; S13Y+A147H; S13Y+S167L; S13Y+S167I; S13Y+S167V; S13Y+G175D; S13Y+G175E; T22P+S25P; T22P+S27L; T22P+S39P; T22P+S42G; T22P+S42A; T22P+S42T; T22P+S57W; T22P+S57Y; T22P+S57F; T22P+S59V; T22P+S59I; T22P+S59L; T22P+V76L; T22P+V76I; T22P+Q109R; T22P+S116D; T22P+S116E; T22P+T127V; T22P+T127I; T22P+T127L; T22P+S144P; T22P+A147H; T22P+S167L; T22P+S167I; T22P+S167V; T22P+G175D; T22P+G175E; S25P+S27L; S25P+S39P; S25P+S42G; S25P+S42A; S25P+S42T; S25P+S57W; S25P+S57Y; S25P+S57F; S25P+S59V; S25P+S59I; S25P+S59L; S25P+V76L; S25P+V76I; S25P+Q109R; S25P+S116D; S25P+S116E; S25P+T127V; S25P+T127I; S25P+T127L; S25P+S144P; S25P+A147H; S25P+S167L; S25P+S167I; S25P+S167V; S25P+G175D; S25P+G175E; S39P+S42G; S39P+S42A; S39P+S42T; S39P+S57W; S39P+S57Y; S39P+S57F; S39P+S59V; S39P+S59I; S39P+S59L; S39P+V76L; S39P+V76I; S39P+Q109R; S39P+S116D; S39P+S116E; S39P+T127V; S39P+T127I; S39P+T127L; S39P+S144P; S39P+A147H; S39P+S167L; S39P+S167I; S39P+S167V; S39P+G175D; S39P+G175E; S42G+S57W; S42G+S57Y; S42G+S57F; S42G+S59V; S42G+S59I; S42G+S59L; S42G+V76L; S42G+V76I; S42G+Q109R; S42G+S116D; S42G+S116E; S42G+T127V; S42G+T127I; S42G+T127L; S42G+S144P; S42G+A147H; S42G+S167L; S42G+S167I; S42G+S167V; S42G+G175D; S42G+G175E; S42A+S57W; S42A+S57Y; S42A+S57F; S42A+S59V; S42A+S59I; S42A+S59L; S42A+V76L; S42A+V76I; S42A+Q109R; S42A+S116D; S42A+S116E; S42A+T127V; S42A+T127I; S42A+T127L; S42A+S144P; S42A+A147H; S42A+S167L; S42A+S167I; S42A+S167V; S42A+G175D; S42A+G175E; S42T+S57W; S42T+S57Y; S42T+S57F; S42T+S59V; S42T+S59I; S42T+S59L; S42T+V76L; S42T+V76I; S42T+Q109R; S42T+S116D; S42T+S116E; S42T+T127V; S42T+T127I; S42T+T127L; S42T+S144P; S42T+A147H; S42T+S167L; S42T+S167I; S42T+S167V; S42T+G175D; S42T+G175E; S57W+S59V; S57W+S59I; S57W+S59L; S57W+V76L; S57W+V76I; S57W+Q109R; S57W+S116D; S57W+S116E; S57W+T127V; S57W+T127I; S57W+T127L; S57W+S144P; S57W+A147H; S57W+S167L; S57W+S167I; S57W+S167V; S57W+G175D; S57W+G175E; S57Y+S59V; S57Y+S59I; S57Y+S59L; S57Y+V76L; S57Y+V76I; S57Y+Q109R; S57Y+S116D; S57Y+S116E; S57Y+T127V; S57Y+T127I; S57Y+T127L; S57Y+S144P; S57Y+A147H; S57Y+S167L; S57Y+S167I; S57Y+S167V; S57Y+G175D; S57Y+G175E; S57F+S59V; S57F+S59I; S57F+S59L; S57F+V76L; S57F+V76I; S57F+Q109R; S57F+Q109R; S57F+S116D; S57F+S116E; S57F+T127V; S57F+T127I; S57F+T127L; S57F+S144P; S57F+A147H; S57F+S167L; S57F+S167I; S57F+S167V; S57F+G175D; S57F+G175E; S59V+V76L; S59V+V76I; S59V+Q109R; S59V+S116D; S59V+S116E; S59V+T127V; S59V+T127I; S59V+T127L; S59V+S144P; S59V+A147H; S59V+S167L; S59V+S167I; S59V+S167V; S59V+G175D; S59V+G175E; S59I+V76L; S59I+V76I; S59I+Q109R; S59I+S116D; S59I+S116E;

S59I+T127V; S59I+T127I; S59I+T127L; S59I+S144P; S59I+A147H; S59I+S167L; S59I+S167I; S59I+S167V; S59I+G175D; S59I+G175E; S59L+V76L; S59L+V76I; S59L+Q109R; S59L+S116D; S59L+S116E; S59L+T127V; S59L+T127I; S59L+T127L; S59L+S144P; S59L+A147H; S59L+S167L; S59L+S167I; S59L+S167V; S59L+G175D; S59L+G175E; V76L+Q109R; V76L+S116D; V76L+S116E; V76L+T127V; V76L+T127I; V76L+T127L; V76L+S144P; V76L+A147H; V76L+S167L; V76L+S167I; V76L+S167V; V76L+G175D; V76L+G175E; V76I+Q109R; V76I+S116D; V76I+S116E; V76I+T127V; V76I+T127I; V76I+T127L; V76I+S144P; V76I+A147H; V76I+S167L; V76I+S167I; V76I+S167V; V76I+G175D; V76I+G175E; Q109R+S116D; Q109R+S116E; Q109R+T127V; Q109R+T127I; Q109R+T127L; Q109R+S144P; Q109R+A147H; Q109R+S167L; Q109R+S167I; Q109R+S167V; Q109R+G175D; Q109R+G175E; S116D+T127V; S116D+T127I; S116D+T127L; S116D+S144P; S116D+A147H; S116D+S167L; S116D+S167I; S116D+S167V; S116D+G175D; S116D+G175E; S116E+T127V; S116E+T127I; S116E+T127L; S116E+S144P; S116E+A147H; S116E+S167L; S116E+S167I; S116E+S167V; S116E+G175D; S116E+G175E; T127V+S144P; T127V+A147H; T127V+S167L; T127V+S167I; T127V+S167V; T127V+G175D; T127V+G175E; T127I+S144P; T127I+A147H; T127I+S167L; T127I+S167I; T127I+S167V; T127I+G175D; T127I+G175E; T127L+S144P; T127L+A147H; T127L+S167L; T127L+S167I; T127L+S167V; T127L+G175D; T127L+G175E; S144P+A147H; S144P+S167L; S144P+S167I; S144P+S167V; S144P+G175D; S144P+G175E; A147H+S167L; A147H+S167I; A147H+S167V; A147H+G175D; A147H+G175E; S167L+G175D; S167L+G175E; S167I+G175D; S167I+G175E; S167V+G175D; S167V+G175E.

Preferiblemente, la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la ADNasa precursora madura.

La variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1.

La variante tiene una mayor estabilidad, p. ej., mejora en la estabilidad del detergente, mejora en la estabilidad durante el lavado y mejora en la termoestabilidad. Las variantes de ADNasa preferidas tienen un factor de mejora superior a 1 cuando la variante de ADNasa se somete a ensayo para determinar una propiedad de interés en un ensayo relevante, en donde la propiedad de la ADNasa de referencia recibe un valor de 1. Una propiedad mejorada preferida es la estabilidad, tal como estabilidad de almacenamiento. Preferiblemente, la variante de ADNasa adecuada para su uso en la presente descripción tendrá un factor de mejora superior a 1 cuando las variantes de ADNasa se someten a ensayo para determinar una propiedad de interés en el ensayo descrito en el Ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6, o un ensayo relevante alternativo, en donde la propiedad de la ADNasa de referencia recibe un valor de 1. La propiedad mejorada puede ser la estabilidad, tal como la estabilidad de almacenamiento, o mejora en la estabilidad del detergente, mejora en la estabilidad durante el lavado, mejora de la termoestabilidad, mejora en la estabilidad frente a proteasas y/o mejora en la estabilidad en presencia de sulfito.

Una variante preferida adecuada para su uso en la presente invención está mejorada en las condiciones medidas cuando la relación de actividad residual, definida como

$$Relación\ de\ actividad\ residual\ (RAR) = \frac{RA_{variante}}{RA_{referencia}}$$

es superior a 1 en comparación con la ADNasa de referencia, como se muestra en los Ejemplos 3, 4 y 5. En algunos aspectos, la variante está mejorada en comparación con la ADNasa de referencia en al menos uno de los ensayos A, B o C, donde el Ensayo A mide la mejora en la estabilidad de la proteasa, el Ensayo B mide la mejora de la estabilidad en presencia de sulfito y el Ensayo C mide la mejora en la estabilidad del detergente, como se muestra en los Ejemplos 3, 4 y 5. En algunos aspectos, la variante está mejorada en comparación con la ADNasa de referencia en al menos dos de los ensayos A, B o C, donde el Ensayo A mide la mejora en la estabilidad de la proteasa (ejemplo 4), el Ensayo B mide la mejora de la estabilidad en presencia de sulfito (ejemplo 5) y el Ensayo C (ejemplo 3) mide la mejora en la estabilidad del detergente, como se muestra en los Ejemplos 3, 4 y 5. En algunos aspectos, la variante está mejorada en comparación con la ADNasa de referencia en todos los ensayos A, B o C.

Las variantes tienen preferiblemente una mejora en la estabilidad con respecto a una ADNasa de referencia medida como una relación de actividad residual (RAR) superior a 1,0.

La relación de actividad residual (RAR) para las variantes de ADNasa puede calcularse como $RA_{variante}/RA_{referencia}$. Se identificaron variantes mejoradas como variantes que tienen un RAR mayor de 1,0 en comparación con la ADNasa de referencia, como se muestra en los Ejemplos 3, 4 y 5.

Una variante adecuada para usar según la invención tiene preferiblemente una estabilidad mejorada con respecto a una ADNasa de referencia medida como factor de mejora de la semivida (HIF) superior a 1,0.

El HIF de las variantes de ADNasa preferidas para usar según la invención puede calcularse como $T_{1/2\ variante}/T_{1/2referencia}$. Se identificaron variantes mejoradas como variantes que tienen un HIF mayor de 1,0 en comparación con la ADNasa de referencia, como se muestra en los Ejemplos 2 o 6.

Las combinaciones productivas de mutaciones en las variantes preferidas para usar según la invención son las que dan como resultado un factor de mejora, p. ej., HIF o RAR superior a 1, o, dicho de otra manera, donde la combinación de mutaciones da como resultado una variante que tiene al menos una propiedad mejorada en comparación con la molécula de partida, es decir, el precursor, precursor de referencia, etc. En un aspecto preferido particular, la combinación de mutaciones según la invención da como resultado variantes de ADNasa que tienen una estabilidad mejorada donde HIF > 1,0. En algunos aspectos, las variantes según la invención tienen un valor de HIF de al menos 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 2,7, 2,8; 2,9; 3,0, 3,1; 3,2; 3,3; 3,4; 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9; 4,0, 4,1; 4,2; 4,3; 4,4; 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1; 5,2; 5,3; 5,4; 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9; 3,0, 6,1; 6,2; 6,3; 6,4; 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9; 7,0, 7,1; 7,2; 7,3; 7,4; 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9; 8,0, 8,1; 8,2; 8,3; 8,4; 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9; 9,0, 9,1; 9,2; 9,3; 9,4; 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9; 10,0, 10,1; 10,2; 10,3; 10,4; 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9; 12, 15, 16, 20, 25 o 30, en comparación con la ADNasa de referencia, p. ej., la Id. de sec. n.°: 1 o la Id. de sec. n.°: 28.

En un aspecto preferido particular, la combinación de mutaciones en la variante ADNasa da como resultado una estabilidad mejorada, donde RAR > 1,0. En algunos aspectos, las variantes según la invención tienen un valor de RAR de al menos 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 2,7, 2,8; 2,9; 3,0, 3,1; 3,2; 3,3; 3,4; 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9; 4,0, 4,1; 4,2; 4,3; 4,4; 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1; 5,2; 5,3; 5,4; 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9; 3,0, 6,1; 6,2; 6,3; 6,4; 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9; 7,0, 7,1; 7,2; 7,3; 7,4; 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9; 8,0, 8,1; 8,2; 8,3; 8,4; 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9; 9,0, 9,1; 9,2; 9,3; 9,4; 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9; 10,0, 10,1; 10,2; 10,3; 10,4; 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9; 12, 15, 16, 20, 25 o 30, en comparación con la ADNasa de referencia, p. ej., la Id. de sec. n.°: 1 o la Id. de sec. n.°: 28.

Las variantes de ADNasa preferidas tienen estabilidad mejorada, en donde HIF > 1,0, en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28. Las variantes de ADNasa preferidas tienen estabilidad mejorada, en donde el valor de HIF es al menos 1,5, en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28, cuando se mide como se describe en el Ejemplo 2 o en el Ejemplo 6. Una variante preferida tiene una estabilidad mejorada, en donde RAR > 1,0, en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28. Una realización preferida se refiere a una variante de ADNasa que tiene estabilidad mejorada, en donde el valor de RAR es al menos 1,5, en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28, cuando se mide como se describe en el Ejemplo 3, 4, 5 o 7.

Una realización preferida se refiere a una variante de ADNasa que tiene estabilidad mejorada, en donde HIF > 1,0 en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28. Una realización preferida se refiere a una variante de ADNasa que tiene estabilidad mejorada, en donde el valor de HIF es al menos 1,2 o al menos 1,5 en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28, en donde el HIF se calcula como $T_{1/2ADNasavariante}/T_{1/2referencia}$ y la semivida (T1/2 en minutos) para las variantes de ADNasa y la ADNasa de referencia (p. ej., la Id. de sec. n.° 1 o la Id. de sec. n.° 28) se calcula como: 20 minutos x LN (0,5)/LN(RA) y la actividad residual (RA) para cada variante de ADNasa y la ADNasa de referencia (p. ej., la Id. de sec. n.° 1 o la Id. de sec. n.° 28) se calcula como: pendiente (muestra de estrés, 48,5 °C durante 20 min)/pendiente (muestra sin estrés, 21 °C durante 20 min).

Una realización preferida se refiere a una variante de ADNasa que tiene estabilidad mejorada, en donde RAR > 1,0 en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28. Una realización preferida se refiere a una variante de ADNasa que tiene estabilidad mejorada, en donde el valor de RAR es al menos 1,2 o al menos 1,5 en comparación con la Id. de sec. n.°: 1 o en comparación con la Id. de sec. n.°: 28, en donde la RAR se calcula como se ha descrito anteriormente y en el Ensayo A, en la sección de Ejemplos.

Un aspecto preferido de la invención se refiere a una variante de ADNasa, que en comparación con una ADNasa con Id. de sec. n.°: 1, comprende dos o más sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1), en donde la variante tiene una identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 o el polipéptido mostrado en la Id de sec. n.° 28 de al menos 90 %, en donde la variante tiene actividad ADNasa y en donde la variante de ADNasa tiene una estabilidad mejorada, medida por tener un factor de mejora, p. ej., RAR o HIF > 1,0, en comparación con la ADNasa que tiene la secuencia del polipéptido mostrada en la Id de sec. n.°: 1 o mostrada en la Id de sec. n.°: 28.

Una variante de ADNasa preferida para usar según la presente invención comprende dos o más sustituciones (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1), en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al

menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 (numeración según la Id. de sec. n.º: 1) y en donde la variante tiene al menos una propiedad mejorada en comparación con la ADNasa precursora, p. ej., una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.º: 1, preferiblemente la propiedad mejorada es una mejora en la estabilidad, en donde la estabilidad se somete a ensayo como se describe en los ejemplos 2-6.

Las variantes de ADNasa que comprenden uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.º: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S13Y, T1I+T22P, T1I+S25P, T1I+S27L, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S42A, T1I+S42T, T1I+S57W, T1I+S57Y, T1I+S57F, T1I+S59V, T1I+S59I, T1I+S59L, T1I+V76L, T1I+V76I, T1I+Q109R, T1I+S116D, T1I+S116E, T1I+T127V, T1I+T127I, T1I+T127L, T1I+S144P, T1I+A147H, T1I+S167L, T1I+S167I, T1I+S167V, T1I+G175D, T1I+G175E, S13Y+T22P, S13Y+S25P, S13Y+S27L, S13Y+S39P, S13Y+S42G, S13Y+S42A, S13Y+S42T, S13Y+S57W, S13Y+S57Y, S13Y+S57F, S13Y+S59V, S13Y+S59I, S13Y+S59L, S13Y+V76L, S13Y+V76I, S13Y+Q109R, S13Y+S116D, S13Y+S116E, S13Y+T127V, S13Y+T127I, S13Y+T127L, S13Y+S144P, S13Y+A147H, S13Y+S167L, S13Y+S167I, S13Y+S167V, S13Y+G175D, S13Y+G175E, T22P+S25P, T22P+S27L, T22P+S39P, T22P+S42G, T22P+S42A, T22P+S42T, T22P+S57W, T22P+S57Y, T22P+S57F, T22P+S59V, T22P+S59I, T22P+S59L, T22P+V76L, T22P+V76I, T22P+Q109R, T22P+S116D, T22P+S116E, T22P+T127V, T22P+T127I, T22P+T127L, T22P+S144P, T22P+A147H, T22P+S167L, T22P+S167I, T22P+S167V, T22P+G175D, T22P+G175E, S25P+S27L, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S42A, S25P+S42T, S25P+S57W, S25P+S57Y, S25P+S57F, S25P+S59V, S25P+S59I, S25P+S59L, S25P+V76L, S25P+V76I, S25P+Q109R, S25P+S116D, S25P+S116E, S25P+T127V, S25P+T127I, S25P+T127L, S25P+S144P, S25P+A147H, S25P+S167L, S25P+S167I, S25P+S167V, S25P+G175D, S25P+G175E, S27L+S39P, S27L+S42G, S27L+S42A, S27L+S42T, S27L+S57W, S27L+S57Y, S27L+S57F, S27L+S59V, S27L+S59I, S27L+S59L, S27L+V76L, S27L+V76I, S27L+Q109R, S27L+S116D, S27L+S116E, S27L+T127V, S27L+T127I, S27L+T127L, S27L+S144P, S27L+A147H, S27L+S167L, S27L+S167I, S27L+S167V, S27L+G175D, S27L+G175E, S39P+S42G, S39P+S42A, S39P+S42T, S39P+S57W, S39P+S57Y, S39P+S57F, S39P+S59V, S39P+S59I, S39P+S59L, S39P+V76L, S39P+V76I, S39P+Q109R, S39P+S116D, S39P+S116E, S39P+T127V, S39P+T127I, S39P+T127L, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S39P+S167I, S39P+S167V, S39P+G175D, S39P+G175E, S42G+S57W, S42G+S57Y, S42G+S57F, S42G+S59V, S42G+S59I, S42G+S59L, S42G+V76L, S42G+V76I, S42G+Q109R, S42G+S116D, S42G+S116E, S42G+T127V, S42G+T127I, S42G+T127L, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+S167I, S42G+S167V, S42G+G175D, S42G+G175E, S42A+S57W, S42A+S57Y, S42A+S57F, S42A+S59V, S42A+S59I, S42A+S59L, S42A+V76L, S42A+V76I, S42A+Q109R, S42A+S116D, S42A+S116E, S42A+T127V, S42A+T127I, S42A+T127L, S42A+S144P, S42A+A147H, S42A+S167L, S42A+S167I, S42A+S167V, S42A+G175D, S42A+G175E, S42T+S57W, S42T+S57Y, S42T+S57F, S42T+S59V, S42T+S59I, S42T+S59L, S42T+V76L, S42T+V76I, S42T+Q109R, S42T+S116D, S42T+S116E, S42T+T127V, S42T+T127I, S42T+T127L, S42T+S144P, S42T+A147H, S42T+S167L, S42T+S167I, S42T+S167V, S42T+G175D, S42T+G175E, S57W+S59V, S57W+S59I, S57W+S59L, S57W+V76L, S57W+V76I, S57W+Q109R, S57W+S116D, S57W+S116E, S57W+T127V, S57W+T127I, S57W+T127L, S57W+S144P, S57W+A147H, S57W+S167L, S57W+S167I, S57W+S167V, S57W+G175D, S57W+G175E, S57Y+S59V, S57Y+S59I, S57Y+S59L, S57Y+V76L, S57Y+V76I, S57Y+Q109R, S57Y+S116D, S57Y+S116E, S57Y+T127V, S57Y+T127I, S57Y+T127L, S57Y+S144P, S57Y+A147H, S57Y+S167L, S57Y+S167I, S57Y+S167V, S57Y+G175D, S57Y+G175E, S57F+S59V, S57F+S59I, S57F+S59L, S57F+V76L, S57F+V76I, S57F+Q109R, S57F+S116D, S57F+S116E, S57F+T127V, S57F+T127I, S57F+T127L, S57F+S144P, S57F+A147H, S57F+S167L, S57F+S167I, S57F+S167V, S57F+G175D, S57F+G175E, S59V+V76L, S59V+V76I, S59V+Q109R, S59V+S116D, S59V+S116E, S59V+T127V, S59V+T127I, S59V+T127L, S59V+S144P, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+S167I, S59V+S167V, S59V+G175D, S59V+G175E, S59I+V76L, S59I+V76I, S59I+Q109R, S59I+S116D, S59I+S116E, S59I+T127V, S59I+T127I, S59I+T127L, S59I+S144P, S59I+A147H, S59I+S167L, S59I+S167I, S59I+S167V, S59I+G175D, S59I+G175E, S59L+V76L, S59L+V76I, S59L+Q109R, S59L+S116D, S59L+S116E, S59L+T127V, S59L+T127I, S59L+T127L, S59L+S144P, S59L+A147H, S59L+S167L, S59L+S167I, S59L+S167V, S59L+G175D, S59L+G175E, V76L+Q109R, V76L+S116D, V76L+S116E, V76L+T127V, V76L+T127I, V76L+T127L, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+S167I, V76L+S167V, V76L+G175D, V76L+G175E, V76I+Q109R, V76I+S116D, V76I+S116E, V76I+T127V, V76I+T127I, V76I+T127L, V76I+S144P, V76I+A147H, V76I+S167L, V76I+S167I, V76I+S167V, V76I+G175D, V76I+G175E, Q109R+S116D, Q109R+S116E, Q109R+T127V, Q109R+T127I, Q109R+T127L, Q109R+S144P, Q109R+A147H, Q109R+S167L, Q109R+S167I, Q109R+S167V, Q109R+G175D, Q109R+G175E, S116D+T127V, S116D+T127I, S116D+T127L, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+S167I, S116D+S167V, S116D+G175D, S116D+G175E, S116E+T127V, S116E+T127I, S116E+T127L, S116E+S144P, S116E+A147H, S116E+S167L, S116E+S167I, S116E+S167V, S116E+G175D, S116E+G175E, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+S167I, T127V+S167V, T127V+G175D, T127V+G175E, T127I+S144P, T127I+A147H, T127I+S167L, T127I+S167I, T127I+S167V, T127I+G175D, T127I+G175E, T127L+S144P, T127L+A147H, T127L+S167L, T127L+S167I, T127L+S167V, T127L+G175D, T127L+G175E, S144P+A147H, S144P+S167L, S144P+S167I, S144P+S167V, S144P+G175D, S144P+G175E, A147H+S167L, A147H+S167I, A147H+S167V, A147H+G175D, A147H+G175E, S167L+G175D, S167L+G175E, S167I+G175D, S167I+G175E, S167V+G175D y S167V+G175E, en donde la variante comprende T1I, pueden ser preferidas, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia respecto del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 (numeración según la Id. de sec. n.º: 1) y en donde la

variante tiene al menos una propiedad mejorada en comparación con la ADNasa precursora, p. ej., una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, preferiblemente la propiedad mejorada es una mejora en la estabilidad, en donde la estabilidad se somete a ensayo como se describe del ejemplo 2 al ejemplo 6.

La variante de ADNasa puede tener una mejora en la estabilidad, medida como HIF, en comparación con la precursora o en comparación con la ADNasa que tiene el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en comparación con una ADNasa que tiene la secuencia del polipéptido mostrada en la Id. de sec. n.°: 28 o en comparación con una ADNasa que tiene la secuencia de aminoácidos idéntica a la variante de ADNasa pero que no tiene las alteraciones en dos o más de las posiciones especificadas. En algunos aspectos, la variante de ADNasa útil en la presente invención tiene una mejora en la estabilidad, medida como RAR, en comparación con la precursora o en comparación con la ADNasa que tiene el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en comparación con una ADNasa que tiene la secuencia del polipéptido mostrada en la Id. de sec. n.°: 28 o en comparación con una ADNasa que tiene la secuencia de aminoácidos idéntica a la variante de ADNasa pero que no tiene las alteraciones en dos o más de las posiciones especificadas.

Una variante de ADNasa preferida puede comprender dos o más sustituciones (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1), en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como HIF de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende dos o más sustituciones en comparación con la Id. de sec. n.°: 1), en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como HIF de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora. La ADNasa precursora comprende preferiblemente el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende dos o más sustituciones en comparación con la Id. de sec. n.°: 1), en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como HIF de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora. La ADNasa precursora comprende preferiblemente el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Una variante de ADNasa preferida puede comprender uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S13Y, T1I+T22P, T1I+S25P, T1I+S27L, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S42A, T1I+S42T, T1I+S57W, T1I+S57Y, T1I+S57F, T1I+S59V, T1I+S59I, T1I+S59L, T1I+V76L, T1I+V76I, T1I+Q109R, T1I+S116D, T1I+S116E, T1I+T127V, T1I+T127I, T1I+T127L, T1I+S144P, T1I+A147H, T1I+S167L, T1I+S167I, T1I+S167V, T1I+G175D, T1I+G175E, S13Y+T22P, S13Y+S25P, S13Y+S27L, S13Y+S39P, S13Y+S42G, S13Y+S42A, S13Y+S42T, S13Y+S57W, S13Y+S57Y, S13Y+S57F, S13Y+S59V, S13Y+S59I, S13Y+S59L, S13Y+V76L, S13Y+V76I, S13Y+Q109R, S13Y+S116D, S13Y+S116E, S13Y+T127V, S13Y+T127I, S13Y+T127L, S13Y+S144P, S13Y+A147H, S13Y+S167L, S13Y+S167I, S13Y+S167V, S13Y+G175D, S13Y+G175E,

T22P+S25P, T22P+S27L, T22P+S39P, T22P+S42G, T22P+S42A, T22P+S42T, T22P+S57W, T22P+S57Y, T22P+S57F, T22P+S59V, T22P+S59I, T22P+S59L, T22P+V76L, T22P+V76I, T22P+Q109R, T22P+S116D, T22P+S116E, T22P+T127V, T22P+T127I, T22P+T127L, T22P+S144P, T22P+A147H, T22P+S167L, T22P+S167I, T22P+S167V, T22P+G175D, T22P+G175E, S25P+S27L, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S42A, S25P+S42T, S25P+S57W, S25P+S57Y, S25P+S57F, S25P+S59V, S25P+S59I, S25P+S59L, S25P+V76L, S25P+V76I, S25P+Q109R, S25P+S116D, S25P+S116E, S25P+T127V, S25P+T127I, S25P+T127L, S25P+S144P, S25P+A147H, S25P+S167L, S25P+S167I, S25P+S167V, S25P+G175D, S25P+G175E, S27L+S39P, S27L+S42G, S27L+S42A, S27L+S42T, S27L+S57W, S27L+S57Y, S27L+S57F, S27L+S59V, S27L+S59I, S27L+S59L, S27L+V76L, S27L+V76I, S27L+Q109R, S27L+S116D, S27L+S116E, S27L+T127V, S27L+T127I, S27L+T127L, S27L+S144P, S27L+A147H, S27L+S167L, S27L+S167I, S27L+S167V, S27L+G175D, S27L+G175E, S39P+S42G, S39P+S42A, S39P+S42T, S39P+S57W, S39P+S57Y, S39P+S57F, S39P+S59V, S39P+S59I, S39P+S59L, S39P+V76L, S39P+V76I, S39P+Q109R, S39P+S116D, S39P+S116E, S39P+T127V, S39P+T127I, S39P+T127L, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S39P+S167I, S39P+S167V, S39P+G175D, S39P+G175E, S42G+S57W, S42G+S57Y, S42G+S57F, S42G+S59V, S42G+S59I, S42G+S59L, S42G+V76L, S42G+V76I, S42G+Q109R, S42G+S116D, S42G+S116E, S42G+T127V, S42G+T127I, S42G+T127L, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+S167I, S42G+S167V, S42G+G175D, S42G+G175E, S42A+S57W, S42A+S57Y, S42A+S57F, S42A+S59V, S42A+S59I, S42A+S59L, S42A+V76L, S42A+V76I, S42A+Q109R, S42A+S116D, S42A+S116E, S42A+T127V, S42A+T127I, S42A+T127L, S42A+S144P, S42A+A147H, S42A+S167L, S42A+S167I, S42A+S167V, S42A+G175D, S42A+G175E, S42T+S57W, S42T+S57Y, S42T+S57F, S42T+S59V, S42T+S59I, S42T+S59L, S42T+V76L, S42T+V76I, S42T+Q109R, S42T+S116D, S42T+S116E, S42T+T127V, S42T+T127I, S42T+T127L, S42T+S144P, S42T+A147H, S42T+S167L, S42T+S167I, S42T+S167V, S42T+G175D, S42T+G175E, S57W+S59V, S57W+S59I, S57W+S59L, S57W+V76L, S57W+V76I, S57W+Q109R, S57W+S116D, S57W+S116E, S57W+T127V, S57W+T127I, S57W+T127L, S57W+S144P, S57W+A147H, S57W+S167L, S57W+S167I, S57W+S167V, S57W+G175D, S57W+G175E, S57Y+S59V, S57Y+S59I, S57Y+S59L, S57Y+V76L, S57Y+V76I, S57Y+Q109R, S57Y+S116D, S57Y+S116E, S57Y+T127V, S57Y+T127I, S57Y+T127L, S57Y+S144P, S57Y+A147H, S57Y+S167L, S57Y+S167I, S57Y+S167V, S57Y+G175D, S57Y+G175E, S57F+S59V, S57F+S59I, S57F+S59L, S57F+V76L, S57F+V76I, S57F+Q109R, S57F+S116D, S57F+S116E, S57F+T127V, S57F+T127I, S57F+T127L, S57F+S144P, S57F+A147H, S57F+S167L, S57F+S167I, S57F+S167V, S57F+G175D, S57F+G175E, S59V+V76L, S59V+V76I, S59V+Q109R, S59V+S116D, S59V+S116E, S59V+T127V, S59V+T127I, S59V+T127L, S59V+S144P, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+S167I, S59V+S167V, S59V+G175D, S59V+G175E, S59I+V76L, S59I+V76I, S59I+Q109R, S59I+S116D, S59I+S116E, S59I+T127V, S59I+T127I, S59I+T127L, S59I+S144P, S59I+A147H, S59I+S167L, S59I+S167I, S59I+S167V, S59I+G175D, S59I+G175E, S59L+V76L, S59L+V76I, S59L+Q109R, S59L+S116D, S59L+S116E, S59L+T127V, S59L+T127I, S59L+T127L, S59L+S144P, S59L+A147H, S59L+S167L, S59L+S167I, S59L+S167V, S59L+G175D, S59L+G175E, V76L+Q109R, V76L+S116D, V76L+S116E, V76L+T127V, V76L+T127I, V76L+T127L, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+S167I, V76L+S167V, V76L+G175D, V76L+G175E, V76I+Q109R, V76I+S116D, V76I+S116E, V76I+T127V, V76I+T127I, V76I+T127L, V76I+S144P, V76I+A147H, V76I+S167L, V76I+S167I, V76I+S167V, V76I+G175D, V76I+G175E, Q109R+S116D, Q109R+S116E, Q109R+T127V, Q109R+T127I, Q109R+T127L, Q109R+S144P, Q109R+A147H, Q109R+S167L, Q109R+S167I, Q109R+S167V, Q109R+G175D, Q109R+G175E, S116D+T127V, S116D+T127I, S116D+T127L, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+S167I, S116D+S167V, S116D+G175D, S116D+G175E, S116E+T127V, S116E+T127I, S116E+T127L, S116E+S144P, S116E+A147H, S116E+S167L, S116E+S167I, S116E+S167V, S116E+G175D, S116E+G175E, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+S167I, T127V+S167V, T127V+G175D, T127V+G175E, T127I+S144P, T127I+A147H, T127I+S167L, T127I+S167I, T127I+S167V, T127I+G175D, T127I+G175E, T127L+S144P, T127L+A147H, T127L+S167L, T127L+S167I, T127L+S167V, T127L+G175D, T127L+G175E, S144P+A147H, S144P+S167L, S144P+S167I, S144P+S167V, S144P+G175D, S144P+G175E, A147H+S167L, A147H+S167I, A147H+S167V, A147H+G175D, A147H+G175E, S167L+G175D, S167L+G175E, S167I+G175D, S167I+G175E, S167V+G175D y S167V+G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde cada conjunto de sustituciones proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6, tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.º: 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 (numeración según la Id. de sec. n.º: 1).

Las variantes de ADNasa preferidas para usar en la invención pueden comprender uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L, S167L+G175D, en donde la variante comprende T1I.

En alguna realización preferida de la invención, la variante de ADNasa de la invención comprende uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L, S167L+G175D en donde la variante comprende T1I.

En algunos aspectos preferidos, una variante de ADNasa comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L, S167L+G175D, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como factor de mejora de la semivida, HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6, tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L y S167L+G175D, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como HIF de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6, tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.° 1).

En una realización preferida, la combinación de mutaciones comprende un efecto sinérgico, es decir, el HIF de la combinación de, p. ej., dos mutaciones es mayor que la suma del HIF para cada mutación individual.

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D o S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I.

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I.

Preferiblemente, la variante de ADNasa adecuada comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D y S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D y S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

La variante comprende preferiblemente uno o ambos de los motivos conservativos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) y/o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26), que se comparten entre ADNasas del clado GYS como se describe a continuación. El motivo ASXNRSKG corresponde a las posiciones 125 a 133 de la Id. de sec. n.°: 1 y el motivo [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] corresponde a las posiciones 26 a 32 de la Id. de sec. n.°: 1. Como se explica en “Definiciones”, un clado comprende un grupo de polipéptidos agrupados según características homólogas rastreadas hasta un ancestro común. Los polipéptidos que forman un grupo, p. ej., un clado como se muestra en un árbol filogenético, a menudo comparten propiedades comunes y están más estrechamente relacionados que otros polipéptidos no pertenecientes al clado.

Por lo tanto, una variante preferida es una variante de una ADNasa precursora, en donde la variante comprende uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) y/o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26), y en donde la variante comprende una alteración en dos o más posiciones en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido de la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada alteración proporciona una variante de ADNasa con al menos una propiedad mejorada en comparación con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 y en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1, en donde las alteraciones en dos o más posiciones comprenden dos o más sustituciones (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1), en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa con al menos una propiedad mejorada en comparación con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde

la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 y en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 (numeración según la Id. de sec. n.º: 1).

Preferiblemente, la variante comprende uno o ambos de los motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.º: 25) y/o ASXNRSKG (Id. de sec. n.º: 26) y en donde la variante comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.º: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S13Y, T1I+T22P, T1I+S25P, T1I+S27L, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S42A, T1I+S42T, T1I+S57W, T1I+S57Y, T1I+S57F, T1I+S59V, T1I+S59I, T1I+S59L, T1I+V76L, T1I+V76I, T1I+Q109R, T1I+S116D, T1I+S116E, T1I+T127V, T1I+T127I, T1I+T127L, T1I+S144P, T1I+A147H, T1I+S167L, T1I+S167I, T1I+S167V, T1I+G175D, T1I+G175E, S13Y+T22P, S13Y+S25P, S13Y+S27L, S13Y+S39P, S13Y+S42G, S13Y+S42A, S13Y+S42T, S13Y+S57W, S13Y+S57Y, S13Y+S57F, S13Y+S59V, S13Y+S59I, S13Y+S59L, S13Y+V76L, S13Y+V76I, S13Y+Q109R, S13Y+S116D, S13Y+S116E, S13Y+T127V, S13Y+T127I, S13Y+T127L, S13Y+S144P, S13Y+A147H, S13Y+S167L, S13Y+S167I, S13Y+S167V, S13Y+G175D, S13Y+G175E, T22P+S25P, T22P+S27L, T22P+S39P, T22P+S42G, T22P+S42A, T22P+S42T, T22P+S57W, T22P+S57Y, T22P+S57F, T22P+S59V, T22P+S59I, T22P+S59L, T22P+V76L, T22P+V76I, T22P+Q109R, T22P+S116D, T22P+S116E, T22P+T127V, T22P+T127I, T22P+T127L, T22P+S144P, T22P+A147H, T22P+S167L, T22P+S167I, T22P+S167V, T22P+G175D, T22P+G175E, S25P+S27L, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S42A, S25P+S42T, S25P+S57W, S25P+S57Y, S25P+S57F, S25P+S59V, S25P+S59I, S25P+S59L, S25P+V76L, S25P+V76I, S25P+Q109R, S25P+S116D, S25P+S116E, S25P+T127V, S25P+T127I, S25P+T127L, S25P+S144P, S25P+A147H, S25P+S167L, S25P+S167I, S25P+S167V, S25P+G175D, S25P+G175E, S27L+S39P, S27L+S42G, S27L+S42A, S27L+S42T, S27L+S57W, S27L+S57Y, S27L+S57F, S27L+S59V, S27L+S59I, S27L+S59L, S27L+V76L, S27L+V76I, S27L+Q109R, S27L+S116D, S27L+S116E, S27L+T127V, S27L+T127I, S27L+T127L, S27L+S144P, S27L+A147H, S27L+S167L, S27L+S167I, S27L+S167V, S27L+G175D, S27L+G175E, S39P+S42G, S39P+S42A, S39P+S42T, S39P+S57W, S39P+S57Y, S39P+S57F, S39P+S59V, S39P+S59I, S39P+S59L, S39P+V76L, S39P+V76I, S39P+Q109R, S39P+S116D, S39P+S116E, S39P+T127V, S39P+T127I, S39P+T127L, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S39P+S167I, S39P+S167V, S39P+G175D, S39P+G175E, S42G+S57W, S42G+S57Y, S42G+S57F, S42G+S59V, S42G+S59I, S42G+S59L, S42G+V76L, S42G+V76I, S42G+Q109R, S42G+S116D, S42G+S116E, S42G+T127V, S42G+T127I, S42G+T127L, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+S167I, S42G+S167V, S42G+G175D, S42G+G175E, S42A+S57W, S42A+S57Y, S42A+S57F, S42A+S59V, S42A+S59I, S42A+S59L, S42A+V76L, S42A+V76I, S42A+Q109R, S42A+S116D, S42A+S116E, S42A+T127V, S42A+T127I, S42A+T127L, S42A+S144P, S42A+A147H, S42A+S167L, S42A+S167I, S42A+S167V, S42A+G175D, S42A+G175E, S42T+S57W, S42T+S57Y, S42T+S57F, S42T+S59V, S42T+S59I, S42T+S59L, S42T+V76L, S42T+V76I, S42T+Q109R, S42T+S116D, S42T+S116E, S42T+T127V, S42T+T127I, S42T+T127L, S42T+S144P, S42T+A147H, S42T+S167L, S42T+S167I, S42T+S167V, S42T+G175D, S42T+G175E, S57W+S59V, S57W+S59I, S57W+S59L, S57W+V76L, S57W+V76I, S57W+Q109R, S57W+S116D, S57W+S116E, S57W+T127V, S57W+T127I, S57W+T127L, S57W+S144P, S57W+A147H, S57W+S167L, S57W+S167I, S57W+S167V, S57W+G175D, S57W+G175E, S57Y+S59V, S57Y+S59I, S57Y+S59L, S57Y+V76L, S57Y+V76I, S57Y+Q109R, S57Y+S116D, S57Y+S116E, S57Y+T127V, S57Y+T127I, S57Y+T127L, S57Y+S144P, S57Y+A147H, S57Y+S167L, S57Y+S167I, S57Y+S167V, S57Y+G175D, S57Y+G175E, S57F+S59V, S57F+S59I, S57F+S59L, S57F+V76L, S57F+V76I, S57F+Q109R, S57F+S116D, S57F+S116E, S57F+T127V, S57F+T127I, S57F+T127L, S57F+S144P, S57F+A147H, S57F+S167L, S57F+S167I, S57F+S167V, S57F+G175D, S57F+G175E, S59V+V76L, S59V+V76I, S59V+Q109R, S59V+S116D, S59V+S116E, S59V+T127V, S59V+T127I, S59V+T127L, S59V+S144P, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+S167I, S59V+S167V, S59V+G175D, S59V+G175E, S59I+V76L, S59I+V76I, S59I+Q109R, S59I+S116D, S59I+S116E, S59I+T127V, S59I+T127I, S59I+T127L, S59I+S144P, S59I+A147H, S59I+S167L, S59I+S167I, S59I+S167V, S59I+G175D, S59I+G175E, S59L+V76L, S59L+V76I, S59L+Q109R, S59L+S116D, S59L+S116E, S59L+T127V, S59L+T127I, S59L+T127L, S59L+S144P, S59L+A147H, S59L+S167L, S59L+S167I, S59L+S167V, S59L+G175D, S59L+G175E, V76L+Q109R, V76L+S116D, V76L+S116E, V76L+T127V, V76L+T127I, V76L+T127L, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+S167I, V76L+S167V, V76L+G175D, V76L+G175E, V76I+Q109R, V76I+S116D, V76I+S116E, V76I+T127V, V76I+T127I, V76I+T127L, V76I+S144P, V76I+A147H, V76I+S167L, V76I+S167I, V76I+S167V, V76I+G175D, V76I+G175E, Q109R+S116D, Q109R+S116E, Q109R+T127V, Q109R+T127I, Q109R+T127L, Q109R+S144P, Q109R+A147H, Q109R+S167L, Q109R+S167I, Q109R+S167V, Q109R+G175D, Q109R+G175E, S116D+T127V, S116D+T127I, S116D+T127L, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+S167I, S116D+S167V, S116D+G175D, S116D+G175E, S116E+T127V, S116E+T127I, S116E+T127L, S116E+S144P, S116E+A147H, S116E+S167L, S116E+S167I, S116E+S167V, S116E+G175D, S116E+G175E, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+S167I, T127V+S167V, T127V+G175D, T127V+G175E, T127I+S144P, T127I+A147H, T127I+S167L, T127I+S167I, T127I+S167V, T127I+G175D, T127I+G175E, T127L+S144P, T127L+A147H, T127L+S167L, T127L+S167I, T127L+S167V, T127L+G175D, T127L+G175E, S144P+A147H, S144P+S167L, S144P+S167I, S144P+S167V, S144P+G175D, S144P+G175E, A147H+S167L, A147H+S167I, A147H+S167V, A147H+G175D, A147H+G175E, S167L+G175D, S167L+G175E, S167I+G175D, S167I+G175E, S167V+G175D y S167V+G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa con al menos una propiedad mejorada en comparación con el polipéptido mostrado en la Id de sec n.º 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 y en donde cada

posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante comprende dos o más sustituciones (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1), en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como factor de mejora de la semivida, HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante comprende uno o ambos de los motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26), y en donde la variante comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S13Y, T1I+T22P, T1I+S25P, T1I+S27L, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S42A, T1I+S42T, T1I+S57W, T1I+S57Y, T1I+S57F, T1I+S59V, T1I+S59I, T1I+S59L, T1I+V76L, T1I+V76I, T1I+Q109R, T1I+S116D, T1I+S116E, T1I+T127V, T1I+T127I, T1I+T127L, T1I+S144P, T1I+A147H, T1I+S167L, T1I+S167I, T1I+S167V, T1I+G175D, T1I+G175E, S13Y+T22P, S13Y+S25P, S13Y+S27L, S13Y+S39P, S13Y+S42G, S13Y+S42A, S13Y+S42T, S13Y+S57W, S13Y+S57Y, S13Y+S57F, S13Y+S59V, S13Y+S59I, S13Y+S59L, S13Y+V76L, S13Y+V76I, S13Y+Q109R, S13Y+S116D, S13Y+S116E, S13Y+T127V, S13Y+T127I, S13Y+T127L, S13Y+S144P, S13Y+A147H, S13Y+S167L, S13Y+S167I, S13Y+S167V, S13Y+G175D, S13Y+G175E, T22P+S25P, T22P+S27L, T22P+S39P, T22P+S42G, T22P+S42A, T22P+S42T, T22P+S57W, T22P+S57Y, T22P+S57F, T22P+S59V, T22P+S59I, T22P+S59L, T22P+V76L, T22P+V76I, T22P+Q109R, T22P+S116D, T22P+S116E, T22P+T127V, T22P+T127I, T22P+T127L, T22P+S144P, T22P+A147H, T22P+S167L, T22P+S167I, T22P+S167V, T22P+G175D, T22P+G175E, S25P+S27L, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S42A, S25P+S42T, S25P+S57W, S25P+S57Y, S25P+S57F, S25P+S59V, S25P+S59I, S25P+S59L, S25P+V76L, S25P+V76I, S25P+Q109R, S25P+S116D, S25P+S116E, S25P+T127V, S25P+T127I, S25P+T127L, S25P+S144P, S25P+A147H, S25P+S167L, S25P+S167I, S25P+S167V, S25P+G175D, S25P+G175E, S27L+S39P, S27L+S42G, S27L+S42A, S27L+S42T, S27L+S57W, S27L+S57Y, S27L+S57F, S27L+S59V, S27L+S59I, S27L+S59L, S27L+V76L, S27L+V76I, S27L+Q109R, S27L+S116D, S27L+S116E, S27L+T127V, S27L+T127I, S27L+T127L, S27L+S144P, S27L+A147H, S27L+S167L, S27L+S167I, S27L+S167V, S27L+G175D, S27L+G175E, S39P+S42G, S39P+S42A, S39P+S42T, S39P+S57W, S39P+S57Y, S39P+S57F, S39P+S59V, S39P+S59I, S39P+S59L, S39P+V76L, S39P+V76I, S39P+Q109R, S39P+S116D, S39P+S116E, S39P+T127V, S39P+T127I, S39P+T127L, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S39P+S167I, S39P+S167V, S39P+G175D, S39P+G175E, S42G+S57W, S42G+S57Y, S42G+S57F, S42G+S59V, S42G+S59I, S42G+S59L, S42G+V76L, S42G+V76I, S42G+Q109R, S42G+S116D, S42G+S116E, S42G+T127V, S42G+T127I, S42G+T127L, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+S167I, S42G+S167V, S42G+G175D, S42G+G175E, S42A+S57W, S42A+S57Y, S42A+S57F, S42A+S59V, S42A+S59I, S42A+S59L, S42A+V76L, S42A+V76I, S42A+Q109R, S42A+S116D, S42A+S116E, S42A+T127V, S42A+T127I, S42A+T127L, S42A+S144P, S42A+A147H, S42A+S167L, S42A+S167I, S42A+S167V, S42A+G175D, S42A+G175E, S42T+S57W, S42T+S57Y, S42T+S57F, S42T+S59V, S42T+S59I, S42T+S59L, S42T+V76L, S42T+V76I, S42T+Q109R, S42T+S116D, S42T+S116E, S42T+T127V, S42T+T127I, S42T+T127L, S42T+S144P, S42T+A147H, S42T+S167L, S42T+S167I, S42T+S167V, S42T+G175D, S42T+G175E, S57W+S59V, S57W+S59I, S57W+S59L, S57W+V76L, S57W+V76I, S57W+Q109R, S57W+S116D, S57W+S116E, S57W+T127V, S57W+T127I, S57W+T127L, S57W+S144P, S57W+A147H, S57W+S167L, S57W+S167I, S57W+S167V, S57W+G175D, S57W+G175E, S57Y+S59V, S57Y+S59I, S57Y+S59L, S57Y+V76L, S57Y+V76I, S57Y+Q109R, S57Y+S116D, S57Y+S116E, S57Y+T127V, S57Y+T127I, S57Y+T127L, S57Y+S144P, S57Y+A147H, S57Y+S167L, S57Y+S167I, S57Y+S167V, S57Y+G175D, S57Y+G175E, S57F+S59V, S57F+S59I, S57F+S59L, S57F+V76L, S57F+V76I, S57F+Q109R, S57F+S116D, S57F+S116E, S57F+T127V, S57F+T127I, S57F+T127L, S57F+S144P, S57F+A147H, S57F+S167L, S57F+S167I, S57F+S167V, S57F+G175D, S57F+G175E, S59V+V76L, S59V+V76I, S59V+Q109R, S59V+S116D, S59V+S116E, S59V+T127V, S59V+T127I, S59V+T127L, S59V+S144P, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+S167I, S59V+S167V, S59V+G175D, S59V+G175E, S59I+V76L, S59I+V76I, S59I+Q109R, S59I+S116D, S59I+S116E, S59I+T127V, S59I+T127I, S59I+T127L, S59I+S144P, S59I+A147H, S59I+S167L, S59I+S167I, S59I+S167V, S59I+G175D, S59I+G175E, S59L+V76L, S59L+V76I, S59L+Q109R, S59L+S116D, S59L+S116E, S59L+T127V, S59L+T127I, S59L+T127L, S59L+S144P, S59L+A147H, S59L+S167L, S59L+S167I, S59L+S167V, S59L+G175D, S59L+G175E, V76L+Q109R, V76L+S116D, V76L+S116E, V76L+T127V, V76L+T127I, V76L+T127L, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+S167I, V76L+S167V, V76L+G175D, V76L+G175E, V76I+Q109R, V76I+S116D, V76I+S116E, V76I+T127V, V76I+T127I, V76I+T127L, V76I+S144P, V76I+A147H, V76I+S167L, V76I+S167I, V76I+S167V, V76I+G175D, V76I+G175E, Q109R+S116D, Q109R+S116E, Q109R+T127V, Q109R+T127I, Q109R+T127L, Q109R+S144P, Q109R+A147H, Q109R+S167L, Q109R+S167I, Q109R+S167V, Q109R+G175D, Q109R+G175E, S116D+T127V, S116D+T127I, S116D+T127L, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+S167I, S116D+S167V, S116D+G175D, S116D+G175E, S116E+T127V, S116E+T127I, S116E+T127L, S116E+S144P, S116E+A147H, S116E+S167L, S116E+S167I, S116E+S167V,

S116E+G175D, S116E+G175E, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+S167I, T127V+S167V, T127V+G175D, T127V+G175E, T127I+S144P, T127I+A147H, T127I+S167L, T127I+S167I, T127I+S167V, T127I+G175D, T127I+G175E, T127L+S144P, T127L+A147H, T127L+S167L, T127L+S167I, T127L+S167V, T127L+G175D, T127L+G175E, S144P+A147H, S144P+S167L, S144P+S167I, S144P+S167V, S144P+G175D, S144P+G175E, A147H+S167L, A147H+S167I, A147H+S167V, A147H+G175D, A147H+G175E, S167L+G175D, S167L+G175E, S167I+G175D, S167I+G175E, S167V+G175D y S167V+G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como factor de mejora de la semivida, HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L o S167L+G175D, en donde la variante comprende T1I.

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L o S167L+G175D en donde la variante comprende T1I.

Un aspecto preferido de la invención comprende una variante de una ADNasa precursora, en donde la variante comprende preferiblemente uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26), y en donde la variante comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L y S167L+G175D, en donde la variante comprende T1I, en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como factor de mejora de la semivida, HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante comprende uno o ambos de los motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26), y en donde la variante comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+T22P, T1I+S39P, T1I+S42G, T1I+S57W, T1I+S59V, T1I+V76L, T1I+S116D, T1I+T127V, T1I+S167L, T1I+G175D, T22P+S42G, T22P+V76L, T22P+S116D, T22P+T127V, T22P+A147H, T22P+G175D, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V,

S39P+S144P, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S57W+A147H, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, S59V+S167L, S59V+G175D, V76L+S116D, V76L+T127V, V76L+S144P, V76L+A147H, V76L+S167L, V76L+G175D, S116D+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, S116D+G175D, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D, S144P+A147H, S144P+S167L y S167L+G175D, en donde la variante comprende T1I, en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como factor de mejora de la semivida, HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6, tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D o S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I.

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende uno o más de los siguientes conjuntos de sustitución: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D o S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I.

Un aspecto preferido de la invención comprende una variante de una ADNasa precursora, en donde la variante comprende uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26), y en donde la variante comprende uno o más conjuntos de sustituciones (en comparación con la Id. de sec. n.° 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+A147H, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D y S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I y en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como factor de mejora de la semivida, HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Un aspecto preferido de la invención comprende una variante de una ADNasa precursora, en donde la variante comprende uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26), y en donde la variante comprende uno o más conjuntos de sustitución (en comparación con la Id. de sec. n.°: 1) seleccionados del grupo que consiste en: T1I+S39P, T1I+S42G, T22P+S116D, T22P+T127V, S25P+S39P, S25P+S42G, S25P+S59V, S25P+V76L, S25P+S116D, S25P+T127V, S25P+S167L, S39P+S42G, S39P+S57W, S39P+S59V, S39P+V76L, S39P+S116D, S39P+T127V, S39P+A147H, S39P+S167L, S42G+S57W, S42G+S59V, S42G+V76L, S42G+S116D, S42G+T127V, S42G+S144P, S42G+S167L, S42G+G175D, S57W+S59V, S57W+S116D, S57W+T127V, S59V+V76L, S59V+S116D, S59V+A147H, V76L+S116D, V76L+T127V, S116D+S144P, S116D+A147H, S116D+S167L, T127V+S144P, T127V+A147H, T127V+S167L, T127V+G175D y S144P+A147H, en donde la variante comprende T1I, en donde cada sustitución proporciona una variante de ADNasa que tiene un aumento en la estabilidad medida como factor de mejora de la semivida, HIF, de al menos 1,05, tal como 1,08, tal como 1,1, tal como 1,15, tal como 1,2, tal como 1,25, tal como 1,3, tal como 1,4, tal como 1,5, tal como 1,6. tal como 1,7, tal como 1,8, tal como 1,9, tal como 2, tal como 3, tal como 4, tal como 5 o tal como al menos 10 en comparación con la ADNasa precursora, p. ej. una ADNasa que comprende el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada

en la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante tiene al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde cada posición corresponde a la posición del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1).

Las variantes descritas en la presente descripción pueden comprender mutaciones adicionales a las citadas anteriormente. Estas modificaciones adicionales preferiblemente no deberían cambiar significativamente las propiedades mejoradas de la variante de ADNasa.

La adición de una cualquiera de las mutaciones T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D o G175E, ha mostrado mejorar la estabilidad. También se ha demostrado que la adición de más de una proporciona una estabilidad adicional aumentada e incluso sinérgica a la molécula precursora o a la molécula de partida, por ejemplo, tal como la Id. de sec. n.°: 1 o los polipéptidos que tienen al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma, véanse p. ej. los ejemplos 2 a 6. En una realización preferida, la variante comprende al menos tres sustituciones en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S57W, S59V, V76L, Q109R, S116D, T127V, S144P, A147H, S167L y G175D, en donde la variante comprende T1I.

En una realización, la variante de ADNasa se selecciona del grupo que consiste en:

T1I+S13Y+T22P, T1I+S13Y+S25P, T1I+S13Y+S27L, T1I+S13Y+S39P, T1I+S13Y+S42G, T1I+S13Y+S57W, T1I+S13Y+S59V, T1I+S13Y+V76L, T1I+S13Y+Q109R, T1I+S13Y+S116D, T1I+S13Y+T127V, T1I+S13Y+S144P, T1I+S13Y+A147H, T1I+S13Y+S167L, T1I+S13Y+G175D, T1I+T22P+S25P, T1I+T22P+S27L, T1I+T22P+S39P, T1I+T22P+S42G, T1I+T22P+S57W, T1I+T22P+S59V, T1I+T22P+V76L, T1I+T22P+Q109R, T1I+T22P+S116D, T1I+T22P+T127V, T1I+T22P+S144P, T1I+T22P+A147H, T1I+T22P+S167L, T1I+T22P+G175D, T1I+S25P+S27L, T1I+S25P+S39P, T1I+S25P+S42G, T1I+S25P+S57W, T1I+S25P+S59V, T1I+S25P+V76L, T1I+S25P+Q109R, T1I+S25P+S116D, T1I+S25P+T127V, T1I+S25P+S144P, T1I+S25P+A147H, T1I+S25P+S167L, T1I+S25P+G175D, T1I+S27L+S39P, T1I+S27L+S42G, T1I+S27L+S57W, T1I+S27L+S59V, T1I+S27L+V76L, T1I+S27L+Q109R, T1I+S27L+S116D, T1I+S27L+T127V, T1I+S27L+S144P, T1I+S27L+A147H, T1I+S27L+S167L, T1I+S27L+G175D, T1I+S39P+S42G, T1I+S39P+S57W, T1I+S39P+S59V, T1I+S39P+V76L, T1I+S39P+Q109R, T1I+S39P+S116D, T1I+S39P+T127V, T1I+S39P+S144P, T1I+S39P+A147H, T1I+S39P+S167L, T1I+S39P+G175D, T1I+S42G+S57W, T1I+S42G+S59V, T1I+S42G+V76L, T1I+S42G+Q109R, T1I+S42G+S116D, T1I+S42G+T127V, T1I+S42G+S144P, T1I+S42G+A147H, T1I+S42G+S167L, T1I+S42G+G175D, T1I+S57W+S59V, T1I+S57W+V76L, T1I+S57W+Q109R, T1I+S57W+S116D, T1I+S57W+T127V, T1I+S57W+S144P, T1I+S57W+A147H, T1I+S57W+S167L, T1I+S57W+G175D, T1I+S59V+V76L, T1I+S59V+Q109R, T1I+S59V+S116D, T1I+S59V+T127V, T1I+S59V+S144P, T1I+S59V+A147H, T1I+S59V+S167L, T1I+S59V+G175D, T1I+V76L+Q109R, T1I+V76L+S116D, T1I+V76L+T127V, T1I+V76L+S144P, T1I+V76L+A147H, T1I+V76L+S167L, T1I+V76L+G175D, T1I+Q109R+S116D, T1I+Q109R+T127V, T1I+Q109R+S144P, T1I+Q109R+A147H, T1I+Q109R+S167L, T1I+Q109R+G175D, T1I+S116D+T127V, T1I+S116D+S144P, T1I+S116D+A147H, T1I+S116D+S167L, T1I+S116D+G175D, T1I+T127V+S144P, T1I+T127V+A147H, T1I+T127V+S167L, T1I+T127V+G175D, T1I+S144P+A147H, T1I+S144P+S167L, T1I+S144P+G175D, T1I+A147H+S167L, T1I+A147H+G175D, T1I+S167L+G175D.

Preferiblemente, la variante de ADNasa comprende dos o más mutaciones seleccionadas de cualesquiera de las siguientes: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S57W, S59V, V76L, Q109R, S116, T127V, S144P, A147H, S167L o G175D, en donde la variante comprende T1I, por ejemplo, la variante preferiblemente comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o todas las mutaciones seleccionadas de T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S57W, S59V, V76L, Q109R, S116, T127V, S144P, A147H, S167L, G175D, preferiblemente más de 10 mutaciones, preferiblemente 11, 12, 13, 14, 15, 16 o todas las mutaciones T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S57W, S59V, V76L, Q109R, S116, T127V, S144P, A147H, S167L, G175D. Las variantes preferidas adecuadas incluyen variantes de ADNasa seleccionadas de las que comprenden uno de los siguientes conjuntos de sustituciones:

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S167L+
G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D; o

T1I+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D.

La variante de ADNasa se selecciona preferiblemente entre las variantes que comprenden uno de los siguientes conjuntos de sustituciones:

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D; o

T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D.

Las variantes de ADNasa preferidas para su uso en la presente descripción se seleccionan entre las variantes que comprenden uno de los siguientes conjuntos de sustitución:

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D; o

S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D.

En una realización preferida, la variante de ADNasa de la invención comprende al menos cuatro sustituciones en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, T22P, S57W, V76L, A147H, S167L y G175D, en donde la variante comprende T1I. En una realización, la variante de ADNasa se selecciona del grupo que consiste en:

T1I+T22P+S57W+V76L, T1I+T22P+S57W+A147H, T1I+T22P+S57W+S167L, T1I+T22P+S57W+G175D, T1I+T22P+V76L+A147H, T1I+T22P+V76L+S167L, T1I+T22P+V76L+G175D, T1I+T22P+A147H+S167L, T1I+T22P+A147H+G175D, T1I+T22P+S167L+G175D,

T1I+S57W+V76L+A147H, T1I+S57W+V76L+S167L, T1I+S57W+V76L+G175D, T1I+S57W+A147H+S167L, T1I+S57W+A147H+G175D, T1I+S57W+S167L+G175D, T1I+V76L+A147H+S167L, T1I+V76L+A147H+G175D, T1I+V76L+S167L+G175D, T1I+A147H+S167L+G175D.

En una realización preferida, la variante de ADNasa de la invención comprende al menos cinco sustituciones en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, T22P, S57W, V76L, A147H, S167L y G175D en donde la variante comprende T1I. En una realización, la variante de ADNasa se selecciona del grupo que consiste en:

T1I+T22P+S57W+V76L+A147H, T1I+T22P+S57W+V76L+S167L, T1I+T22P+S57W+V76L+G175D, T1I+T22P+S57W+A147H+S167L, T1I+T22P+S57W+A147H+G175D, T1I+T22P+S57W+S167L+G175D, T1I+T22P+V76L+A147H+S167L, T1I+T22P+V76L+A147H+G175D, T1I+T22P+V76L+S167L+G175D, T1I+T22P+A147H+S167L+G175D, T1I+S57W+V76L+A147H+S167L, T1I+S57W+V76L+A147H+G175D, T1I+S57W+V76L+S167L+G175D, T1I+S57W+A147H+S167L+G175D, T1I+V76L+A147H+S167L+G175D, T22P+S57W+V76L+A147H+S167L. En una realización preferida, la variante de ADNasa de la invención comprende al menos cinco sustituciones en donde las sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, T22P, S57W, V76L, A147H, S167L y G175D en donde la variante comprende T1I. En una realización, la variante de ADNasa se selecciona del grupo que consiste en:

T1I +T22P +S57W +V76L +A147H +S167L,

T1I +T22P +S57W +V76L +A147H +G175D,

T1I +T22P +S57W +V76L +S167L+G175D,

T1I +T22P +S57W +A147H +S167L+G175D,

T1I +T22P +V76L +A147H +S167L+G175D,

T1I +S57W +V76L +A147H +S167L+G175D.

En una realización, la variante de ADNasa de la invención comprende dos o más de las sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, T1L, T1V, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde la variante de ADNasa comprende además al menos una mutación adicional seleccionada del grupo que consiste en: G4N, T5F, T5C, P6V, P6G, S7D, S7T, K8V, S9K, S9Q, S9V, S9L, S9F, S9P, S9R, A10D, A10M, A10I, A10Q, A10V, A10L, A10K, Q12S, Q12V, Q12E, S13D, S13Q, S13F, S13R, S13V, S13N, S13H, S13M, S13W, S13K, S13L, S13E, Q14M, Q14R, N16S, A17C, A17V, A17E, A17T, T19K, T19L, T19S, T19I, T19V, K21E, K21M, G24Y, S27N, S27I, S27M, S27D, S27V, S27F, S27A, S27C, S27E, G28L, Y29W, S30K, S30D, S30H, S30T, D32Q, I38V, I38M, S39A, Q40V, V49R, L51I, K52I, K52H, A55S, D56I, D56L, D56T, Y58A, Y58T, N61D, P63A, T65L, T65I, T65V, T65R, T65K, S68V, S68I, S68W, S68Y, S68H, S68C, S68T, S68L, T77N, T77Y, T77W, T77R, F78I, F78H, F78Y, F78C, T79G, T79R, N80K, S82L, S82E, S82K, S82R, S82H, D83C, D83F, D83L, L92T, A93G, E94N, G99S, S101D, S101A, S102M, S102L, S102V, S102A, S102K, S102T, S102R, T104P, T104A, T105V, T105I, K107L, K107C, K107R, K107H, K107S, K107M, K107E, K107A, K107D, Q109S, A112S, A125K, S126I, S126E, S126A, S126C, S130E, G132R, D135R, T138Q, W139R, R143E, R143K, G145V, G145E, G145D, G145A, G149S, K152H, K152R, S156C, S156G, S156K, S156R, S156T, S156A, T157S, Y159F, K160V, W161L, W161Y, G162Q, G162D, G162M, G162R, G162A, G162S, G162E, G162L, G162K, G162V, G162H, S164R, S164T, Q166D, S168V, S168E, S168D, S168L, K170S, K170L, K170F, K170R, T171D, T171E, T171A, T171C, A172G, A172S, L173T, L173A, L173V, Q174L, M176H, L177I, N178D, N178E, N178T, N178S, N178A, S179E, S181R, S181E, S181D, S181F, S181H, S181W, S181L, S181M, S181Y, S181Q, S181G, S181A, Y182M, Y182C, Y182K, Y182G, Y182A, Y182S, Y182V, Y182D, Y182Q, Y182F, Y182L, Y182N, Y182I, Y182E, Y182T y Y182W, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.° 1 y en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1.

En una realización, la variante de ADNasa de la invención comprende dos o más de las sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, T1V, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde la variante de ADNasa comprende además al menos una mutación adicional seleccionada del grupo que consiste en: G4N, T5F, T5C, P6V, P6G, S7D, S7T, K8V, S9K, S9Q, S9V, S9L, S9F, S9P, S9R, A10D, A10M, A10I, A10Q, A10V, A10L, A10K, Q12S, Q12V, Q12E, S13D, S13Q, S13F, S13R, S13V, S13N, S13H, S13M, S13W, S13K, S13L, S13E, Q14M, Q14R, N16S, A17C, A17V, A17E, A17T, T19K, T19L, T19S, T19I, T19V, K21E, K21M, G24Y, S27N, S27I, S27M, S27D, S27V, S27F, S27A, S27C, S27E, G28L, Y29W, S30K, S30D, S30H, S30T, D32Q, I38V, I38M, S39A, Q40V, V49R, L51I, K52I, K52H, A55S, D56I, D56L, D56T, Y58A, Y58T, N61D, P63A, T65L, T65I, T65V, T65R, T65K, S68V, S68I, S68W, S68Y, S68H, S68C, S68T, S68L, T77N, T77Y, T77W, T77R, F78I, F78H, F78Y, F78C, T79G, T79R, N80K, S82L, S82E, S82K, S82R, S82H, D83C, D83F, D83L, L92T, A93G, E94N, G99S, S101D, S101A, S102M, S102L, S102V, S102A, S102K, S102T, S102R, T104P, T104A, T105V, T105I, K107L, K107C, K107R, K107H, K107S, K107M, K107E, K107A, K107D, Q109S, A112S, A125K, S126I, S126E, S126A, S126C, S130E, G132R, D135R, T138Q, W139R, R143E, R143K, G145V, G145E, G145D, G145A, G149S, K152H, K152R, S156C, S156G, S156K, S156R, S156T, S156A, T157S, Y159F, K160V, W161L, W161Y, G162Q, G162D, G162M, G162R, G162A, G162S, G162E, G162L, G162K, G162V, G162H, S164R, S164T, Q166D, S168V, S168E, S168D, S168L, K170S, K170L, K170F, K170R, T171D, T171E, T171A, T171C, A172G, A172S, L173T, L173A, L173V, Q174L, M176H, L177I, N178D, N178E, N178T, N178S, N178A, S179E, S181R, S181E, S181D, S181F, S181H, S181W, S181L, S181M, S181Y, S181Q, S181G, S181A, Y182M, Y182C, Y182K, Y182G, Y182A, Y182S, Y182V, Y182D, Y182Q, Y182F, Y182L, Y182N, Y182I, Y182E, Y182T y Y182W, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.° 1 y en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1.

Será evidente para el experto en la materia que cuando la sustitución adicional está en una posición, que se selecciona del primer grupo de dos sustituciones, p. ej. S27L, entonces esta ADNasa no comprenderá la mutación adicional S27F, es decir, la sustitución S a L en la posición 27 no se sustituye adicionalmente de L a F es decir, a otro aminoácido. Por lo tanto, las variantes de ADNasa que tienen mutaciones adicionales tienen al menos tres mutaciones en comparación con la precursora p. ej. en comparación con la Id. de sec. n.° 1, y al menos dos mutaciones seleccionadas de la lista que consiste en T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E en donde la variante comprende T1I.

En una realización, la variante de ADNasa de la invención comprende dos o más de las sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde la variante de ADNasa comprende además una mutación adicional seleccionada del grupo que consiste en: G4N, T5F, T5C, P6V, P6G, S7D, S7T, K8V, S9K, S9Q, S9V, S9L, S9F, S9P, S9R, A10D, A10M, A10I, A10Q, A10V, A10L, A10K, Q12S, Q12V, Q12E, S13D, S13Q, S13F, S13R, S13V, S13N, S13H, S13M, S13W, S13K, S13L, S13E, Q14M, Q14R, N16S, A17C, A17V, A17E, A17T, T19K, T19L, T19S, T19I, T19V, K21E, K21M, G24Y, S27N, S27I, S27M, S27D, S27V, S27F, S27A, S27C, S27E, G28L, Y29W, S30K, S30D, S30H, S30T, D32Q, I38V, I38M, S39A, Q40V, V49R, L51I, K52I, K52H, A55S, D56I, D56L, D56T, Y58A, Y58T, N61D, P63A, T65L, T65I, T65V, T65R, T65K, S68V, S68I, S68W, S68Y, S68H, S68C, S68T, S68L, T77N, T77Y, T77W, T77R, F78I, F78H, F78Y, F78C, T79G, T79R, N80K, S82L, S82E, S82K, S82R, S82H, D83C, D83F, D83L, L92T, A93G, E94N, G99S, S101D, S101A, S102M, S102L, S102V, S102A, S102K, S102T, S102R, T104P, T104A, T105V, T105I, K107L, K107C, K107R, K107H, K107S, K107M, K107E, K107A, K107D, Q109S, A112S, A125K, S126I, S126E, S126A, S126C, S130E, G132R, D135R, T138Q, W139R, R143E, R143K, G145V, G145E, G145D, G145A, G149S, K152H, K152R, S156C, S156G, S156K, S156R, S156T, S156A, T157S, Y159F, K160V, W161L, W161Y, G162Q, G162D, G162M, G162R, G162A, G162S, G162E, G162L, G162K, G162V, G162H, S164R, S164T, Q166D, S168V, S168E, S168D, S168L, K170S, K170L, K170F, K170R, T171D, T171E, T171A, T171C, A172G, A172S, L173T, L173A, L173V, Q174L, M176H, L177I, N178D, N178E, N178T, N178S, N178A, S179E, S181R, S181E, S181D, S181F, S181H, S181W, S181L, S181M, S181Y, S181Q, S181G, S181A, Y182M, Y182C, Y182K, Y182G, Y182A, Y182S, Y182V, Y182D, Y182Q, Y182F, Y182L, Y182N, Y182I, Y182E, Y182T y Y182W, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.º: 1, en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 y en donde la variante de ADNasa comprende al menos tres sustituciones en comparación con la Id. de sec. n.º: 1.

En una realización, la variante de ADNasa de la invención comprende dos o más de las sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde la variante de ADNasa comprende además una mutación adicional seleccionada del grupo que consiste en: G4N, T5F, T5C, P6V, P6G, S7D, S7T, K8V, S9K, S9Q, S9V, S9L, S9F, S9P, S9R, A10D, A10M, A10I, A10Q, A10V, A10L, A10K, Q12S, Q12V, Q12E, S13D, Q14M, Q14R, N16S, A17C, A17V, A17E, A17T, T19K, T19L, T19S, T19I, T19V, K21E, K21M, G24Y, G28L, Y29W, S30K, S30D, S30H, S30T, D32Q, I38V, I38M, S39A, Q40V, V49R, L51I, K52I, K52H, A55S, D56I, D56L, D56T, Y58A, Y58T, N61D, P63A, T65L, T65I, T65V, T65R, T65K, S68V, S68I, S68W, S68Y, S68H, S68C, S68T, S68L, T77N, T77Y, T77W, T77R, F78I, F78H, F78Y, F78C, T79G, T79R, N80K, S82L, S82E, S82K, S82R, S82H, D83C, D83F, D83L, L92T, A93G, E94N, G99S, S101D, S101A, S102M, S102L, S102V, S102A, S102K, S102T, S102R, T104P, T104A, T105V, T105I, K107L, K107C, K107R, K107H, K107S, K107M, K107E, K107A, K107D, A112S, A125K, S126I, S126E, S126A, S126C, S130E, G132R, D135R, T138Q, W139R, R143E, R143K, G145V, G145E, G145D, G145A, G149S, K152H, K152R, S156C, S156G, S156K, S156R, S156T, S156A, T157S, Y159F, K160V, W161L, W161Y, G162Q, G162D, G162M, G162R, G162A, G162S, G162E, G162L, G162K, G162V, G162H, S164R, S164T, Q166D, S168V, S168E, S168D, S168L, K170S, K170L, K170F, K170R, T171D, T171E, T171A, T171C, A172G, A172S, L173T, L173A, L173V, Q174L, M176H, L177I, N178D, N178E, N178T, N178S, N178A, S179E, S181R, S181E, S181D, S181F, S181H, S181W, S181L, S181M, S181Y, S181Q, S181G, S181A, Y182M, Y182C, Y182K, Y182G, Y182A, Y182S, Y182V, Y182D, Y182Q, Y182F, Y182L, Y182N, Y182I, Y182E, Y182T y Y182W, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.º: 1 y en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1.

En una realización, la variante de ADNasa de la invención comprende dos o más de las sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde la variante de ADNasa comprende además una mutación adicional seleccionada del grupo que consiste en S27K, S27R, L33R, L33V, L33Y, S39C, S39P, D56I, D56L, S57Y, T65L, T65V, T65R, S66W, T77Y, A147H, G162S, G162D, Q166D, G175N, N178D y S181L, en donde las posiciones correspondientes a las posiciones de la Id. de sec. n.º: 1 y en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 o la Id. de sec. n.º: 28.

En una realización, la variante de ADNasa de la invención comprende dos o más de las sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I y en donde la variante de ADNasa comprende además una mutación adicional seleccionada del grupo que consiste en G4K, S7G, K8R, S9I, N16G, S27K, S27R, D32F, D32I, D32L, D32R, D32V, L33H, L33R, L33K, L33V, L33Y, S39C, G41P, S42H, D45E, Q48D, S57Y, N61E, T65M, T65W, S66R, S66M, S66W, S66Y, S66V, P91L, F78L, S101N, S106L, S106R, S106H, Q109E, A112E, T127P, S130A, S130Y, T138D, Q140V,

Q140G, A147P, C148A, W154Y, T157V, Y159A, Y159R, G162C, Q174N, L177Y, S179L y C180A, en donde las posiciones correspondientes a las posiciones de la Id. de sec. n.º: 1 y en donde la variante de ADNasa tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 o la Id. de sec. n.º: 28.

En una realización, la variante de ADNasa se selecciona del grupo que consiste en variantes de ADNasa que comprenden las mutaciones:

T1I+K21E+T22P+S25P+S39P+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+K21E+T22P+S57W+V76L+K107E+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+K21E+T22P+S57W+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+S57W+A147Q,

T1I+T22P+D45E+D56I+S57W+V76L+A112E+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+N61E+V76L+A93G+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+A147H+S167L+G175N+N178D,

T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+K107E+Q109R+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+Q109R+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+A93G+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+K107E+S116D+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+K107E+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109K+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109R+S116D+A147H+G162S+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+S116D+A147H+Q166D+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+T127V+A147H+G162S+S167L+G175D,

T1I+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S25P+D56I+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S25P+S57W+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39A+S57W+N61E+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D,

T1I+T22P+S39A+S57W+N61E+V76L+Q109R+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39A+S57W+V76L+A147H+Q166D+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39A+S57W+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D,

T1I+T22P+S39A+S57W+V76L+Q109R+A147H+Q166D+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39P+D56I+S57W+V76L+A147H+G162S+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39P+D56I+S57W+V76L+K107E+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39P+D56I+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+S116D+A147H+G162S+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+S116D+A147H+Q166D+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+T127V+A147H+Q166D+S167L+G175D,

T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+N61E+S68V+V76L+A147H+G162Q+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+N61E+V76L+Q109R+A147H+Q166D+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+N61E+V76L+Q109R+A147H+S167L+T171D+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76K+T104A+T127P+A147H+G162Q+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167F+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L,

T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L+G175E,

T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+A93G+A147H+G162Q+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+A93G+A147H+Q166D+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+A93G+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+K107E+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+Q109R+A147H+Q166D+S167L+T171D+G175D,

T1I+T22P+S57W+V76L+Q109R+A147H+S167L+T171D+G175D,

T1L+N16G+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R,

T1L+N16G+T22P+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M,

T1L+T22P+D56I+S57Y+A147R+S167M,

T1L+T22P+D56I+S57Y+N61E+S68V+V76L+A147R,

T1L+T22P+D56I+S57Y+N61E+S68V+V76L+A147R+G175E,

T1L+T22P+D56I+S57Y+N61E+S68V+V76L+A147R+S167M,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+G175D,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+G175E,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+S167M,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G175D,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+S167M+G175E,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+T171D,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+F78L+A147R,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+P91L+Q109R+A147R+G175E,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+Q109R+A147R,

T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+Q109R+A147R+G175D,

T1L+T22P+S39A+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R,

T1L+T22P+S39A+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G175E,

T1L+T22P+S57W+S68V+V76K+A147R,

T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+S167M+G175D,

T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M,

T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M+G175E, y

T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+Q109R+A147R+S167T.

En una realización, la variante de ADNasa se selecciona del grupo que consiste en variantes de ADNasa que comprenden las mutaciones:

T1I+G4K+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+K8R+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+E23G+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+D133N+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162E+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+S66W+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65L+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S30P+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+T77Y+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42C+S57W+S59V+S68V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+Q166D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+N178D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+N178E;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+N178D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+Q166D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+N178E;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+S68V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+N178D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65L+S66W+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65L+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66W+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27R+L33R+S39P+S42G+S57W+S59V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S25P+S27R+S39P+S42G+S57W+S59V+S66W+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+L33K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+L33K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S27K+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S27K+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+D32L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+D32R+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+D32V+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33H+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+S66W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33R+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33V+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+L33Y+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39C+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59D+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59E+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59G+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+S68V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+S66W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162E+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147K+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147R+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+T138D+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106R+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+Q166D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57Y+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42H+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+S66R+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+S66W+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+T65M+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+T65R+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+Q140G+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+Q140V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130Y+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+C148A+S167L+G175D+S179L+C180A;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162C+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162E+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+K160V+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+S179L;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D+S181E;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+W154Y+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S101N+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+S66Y+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27R+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S27V+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S13Y+T22P+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S7G+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+S9I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

T1I+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D; y

T1V+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D.

Las variantes de ADNasa especialmente preferidas incluyen una variante que comprende cualquiera de las siguientes sustituciones, en comparación con la Id. de sec. n.° 1, es decir, la numeración en comparación con la Id. de sec. n.° 1, en donde la variante ADNasa se selecciona del grupo que consiste en:

I. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S144P+A147H+S167L+G175D;

ii. T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
iii. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
iv. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
v T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109R+S116D+A147H+G162S+S167L+G175N+N178;
vi. T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
vii. T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+D56I+S57Y+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+Q166D+S167L+G175D+S181L;
viii. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
ix. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+Q166D+S167L+G175D;
x. T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xi. T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xii. T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xiii. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27R+S39P+S42G+S57W+S59V+S66W+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xiv. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xv. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xvi. T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xvii. T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;
xviii. T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xix. T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;
xx. T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;
xxi. T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;
xxii. T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D; y
xxiii. T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175.

Las variantes adecuadas para usar en la presente invención pueden comprender mutaciones adicionales a las citadas anteriormente. Estas modificaciones adicionales preferiblemente no deberían cambiar significativamente las propiedades mejoradas de la variante de ADNasa.

Los ejemplos de sustituciones conservativas están dentro de los grupos de aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina), aminoácidos ácidos (ácido glutámico y ácido aspártico), aminoácidos polares (glutamina y asparagina), aminoácidos hidrófobos (leucina, isoleucina y valina), aminoácidos aromáticos (fenilalanina, triptófano y tirosina) y aminoácidos pequeños (glicina, alanina, serina, treonina y metionina). Las sustituciones de aminoácidos que generalmente no alteran la actividad específica son conocidas en la técnica y han sido descritas, por ejemplo, por H. Neurath y R.L. Hill, 1979, en *The Proteins*, Academic Press, Nueva York. Las sustituciones más comunes son Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Tyr/Phe, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu y Asp/Gly.

Los aminoácidos esenciales de un polipéptido se pueden identificar mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis de detección de alanina (Cunningham y Wells, 1989, *Science* 244: 1081-1085). En esta última técnica, se introducen mutaciones de una única alanina en cada residuo de la molécula y las moléculas mutadas resultantes se evalúan para determinar su actividad ADNasa con el fin de identificar los residuos aminoacídicos que son cruciales para la actividad de la molécula. Véase también, Hilton *y col*., 1996, *J. Biol. Chem.* 271: 4699-4708. El sitio activo de la enzima u otra interacción biológica también se puede determinar mediante análisis físico de la estructura, como se determina mediante técnicas tales como resonancia magnética nuclear, cristalografía, difracción de electrones o etiquetado de fotoafinidad, junto con la

mutación de nuevos sitios de contacto de aminoácidos. Véanse, por ejemplo, Vos *y col*., 1992, *Science* 255: 306-312; Smith *y col*., 1992, *J. Mol. Biol.* 224: 899-904; Wlodaver *y col*., 1992, *FEBS Lett.* 309: 59-64.

ADNasa precursora

Preferiblemente, la ADNasa precursora se selecciona de cualquiera de las clases de enzimas E.C. 3.1.11, E.C. 3.1.12, E.C. 3.1.15, E.C. 3.1.16, E.C. 3.1.21, E.C 3.1.22, E.C 3.1.23, E.C 3.1.24 y E.C.3.1.25.

Preferiblemente, la ADNasa precursora se obtiene de un microorganismo y la ADNasa es una enzima microbiana. La ADNasa es preferiblemente de origen fúngico o bacteriano.

La ADNasa precursora se obtiene preferiblemente a partir de *Bacillus* p. ej., *Bacillus, tal como Bacillus cibi, Bacillus sp-62451, Bacillus horikoshii, Bacillus sp-16840, Bacillus sp-62668, Bacillus sp-13395, Bacillus horneckiae, Bacillus sp-11238, Bacillus idriensis, Bacillus sp-62520, Bacillus algicola, Bacillus vietnamensis, Bacillus hwajinpoensis, Bacillus indicus, Bacillus marisflavi, Bacillus luciferensis, Bacillus sp. SA2-6*.

La ADNasa precursora pertenece preferiblemente al grupo de ADNasas comprendidas en el clado GYS, que son ADNasas que comprenden los motivos conservativos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.º: 25) o ASXNRSKG (Id. de sec. n.º: 26) y que comparten propiedades estructurales y funcionales similares, véase, p. ej., la alineación en la figura 1 y la generación de árboles filogénicos en el ejemplo 11 del documento WO 2017/060475. Las ADNasas del clado GYS se obtienen preferiblemente del género *Bacillus*.

Una variante preferida puede comprender una variante de una ADNasa precursora del clado GYS que tiene actividad ADNasa, opcionalmente en donde el precursor comprende uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.º: 25), ASXNRSKG (Id. de sec. n.º: 26) y en donde el polipéptido se selecciona del grupo de polipéptidos:

a) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1,

b) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 2,

c) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 3,

d) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 4,

e) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 5,

f) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 6,

g) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 7,

h) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 8,

i) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 9,

j) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 10,

k) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 11,

l) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 12,

m) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 13,

n) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 14,

o) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 15,

p) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 16,

q) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 17,

r) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 18,

s) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 19,

t) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 20,

u) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 21,

v) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 22,

w) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 23 y

x) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 24.

Los polipéptidos que tienen actividad ADNasa y que comprenden los motivos del clado GYS han mostrado particularmente buenas propiedades de limpieza profunda, p. ej., las ADNasas son especialmente eficaces para eliminar o reducir los componentes de la materia orgánica, tales como la suciedad pegajosa que contiene EPS o componentes de la biopelícula, de un artículo tal como un textil o una superficie dura.

Preferiblemente, la variante comprende una variante de una ADNasa precursora, en donde la ADNasa precursora pertenece al clado GYS y en donde la ADNasa precursora comprende uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.º: 25) o ASXNRSKG (Id. de sec. n.º: 26).

Las ADNasas precursoras pueden ser (a) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de al menos 60 % respecto del polipéptido maduro con la Id. de sec. n.°: 1, (b) un polipéptido codificado por un polinucleótido que se hibrida en condiciones de alto rigor con la secuencia codificante del polipéptido maduro o el complemento de longitud completa de la misma; o (c) un polipéptido codificado por un polinucleótido que tiene una identidad de secuencia de al menos un 60 % respecto a la secuencia que codifica el polipéptido maduro.

La precursora tiene preferiblemente una identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 de al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, tal como al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, que tiene actividad ADNasa. En un aspecto, la secuencia de aminoácidos de la precursora difiere en hasta 10 aminoácidos, p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, del polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1.

Incluso puede ser preferible que la precursora comprenda o consista en la secuencia de aminoácidos con Id. de sec. n.°: 1.

Se puede preferir que la precursora se seleccione de las ADNasas de bacilo, p. ej. una ADNasa de *Bacillus cibi*, p. ej. la ADNasa descrita en la presente descripción como la Id. de sec. n.°: 1.

Método de limpieza

Según la presente invención, también se proporciona un método para tratar o limpiar un artículo o superficie sucia tal como una superficie dura sucia o, preferiblemente, un tejido. El método comprende (i) poner en contacto el artículo o la superficie, preferiblemente un tejido, con una solución de lavado acuosa que comprende una variante de ADNasa como se describe en la presente descripción, y opcionalmente un adyuvante de composición de detergente; y (ii) opcionalmente enjuagar y (iii) secar la superficie.

El artículo o la superficie pueden ponerse en contacto con la solución de lavado acuosa en un proceso de lavado manual o a máquina. Preferiblemente, el contacto con la solución de lavado acuosa se realiza en un ciclo de lavado, con la máxima preferencia en una lavadora; sin embargo, para un tratamiento, la etapa de contacto puede realizarse durante una etapa de aclarado del proceso de lavado.

El pH de la solución de lavado acuosa está preferiblemente en el intervalo de 2 a 11, tal como en el intervalo de 5,5 a 11, tal como en el intervalo de 6 a 10, en el intervalo de 7 a 9 o en el intervalo de 7 a 8,5.

La solución de lavado acuosa está preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 5 °C a 95 °C, 10 °C a 80 °C, 10 °C a 60 °C, 10 °C a 50 °C o en el intervalo de 15 °C a 40 °C o en el intervalo de 20 °C a 30 °C.

La concentración de la enzima variante de ADNasa en la solución de lavado acuosa está típicamente en el intervalo de 0,00001-1000 ppm de proteína enzimática, tal como en el intervalo de 0,00004-100 ppm de proteína enzimática, tal como en el intervalo de 0,00008-100 de proteína enzimática, en el intervalo de 0,0001-100 de proteína enzimática, en el intervalo de 0,0002-100 de proteína enzimática, en el intervalo de 0,0004-100 de proteína enzimática, en el intervalo de 0,0008-100 de proteína enzimática, en el intervalo de 0,001-100 ppm de proteína enzimática, en el intervalo de 0,01-100 ppm de proteína enzimática, en el intervalo de 1-1000 ppm de proteína enzimática, preferiblemente en el intervalo de 0,05-50 ppm de proteína enzimática, más preferiblemente en el intervalo de 0,1-50 ppm de proteína enzimática, más preferiblemente en el intervalo de 0,1-30 ppm de proteína enzimática, más preferiblemente en el intervalo de 0,5-20 ppm de proteína enzimática y con máxima preferencia en el intervalo de 0,5-10 ppm de proteína enzimática.

El aclarado opcional puede ser una etapa de aclarado manual o aclarado mecánico, por ejemplo, como parte de un proceso estándar de lavado o de lavado de ropa en una lavadora automática. Opcionalmente puede haber más de una etapa de aclarado. Una composición de limpieza o tratamiento adicional opcional (que comprende opcionalmente una enzima ADNasa, por ejemplo, como se describe en la presente descripción) puede añadirse a una etapa de prelavado y/o una etapa de aclarado, por ejemplo, una composición de pretratamiento y/o de acondicionamiento de tejidos. La etapa de secado puede ser cualquier etapa de secado estándar, por ejemplo, para lavado de ropa, en tendedero o en secadora.

Además de la limpieza, las composiciones detergentes y los métodos de la invención pueden, como segundo beneficio, prevenir y/o reducir el mal olor. La presente invención puede permitir la reducción de la redeposición de la suciedad, particularmente desde la solución de lavado acuosa donde, a medida que el lavado avanza, la suciedad se elimina de las superficies que se están limpiando y queda suspendida en la solución de lavados acuosa. Cuando dicha suciedad pegajosa permanece sobre en la superficie que se está limpiando, la redeposición puede ser un problema que se puede superar con las composiciones detergentes y los métodos de limpieza según la presente invención. Las composiciones detergentes y los métodos de la presente invención que comprenden variantes de ADNasa pueden proporcionar limpieza y propiedades mejoradas de limpieza profunda en comparación con la ADNasa precursora y, en algunos aspectos, la presente invención reduce la adherencia y/o la redeposición de suciedad.

Preparación de una variante

La variante de ADNasa precursora que tiene al menos una propiedad mejorada en comparación con la ADNasa precursora, p. ej., en comparación con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1 puede prepararse mediante un método para obtener una variante de ADNasa, que comprende;

a) introducir en una ADNasa precursora dos o más sustituciones seleccionadas de: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D, G175E, en donde una sustitución es T1I y

b) recuperar la variante, en donde la variante tiene actividad ADNasa.

El método comprende preferiblemente la introducción de 2-20, p. ej. 2-10 y 1-5, tales como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 alteraciones en comparación con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1.

El método para obtener la variante de ADNasa puede comprender introducir en una ADNasa precursora una alteración en una o más posiciones, en donde la ADNasa precursora pertenece al clado GYS y en donde la ADNasa precursora comprende uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.º: 25) y/o ASXNRSKG (Id. de sec. n.º: 26).

El método para obtener una variante de ADNasa puede comprender introducir en una ADNasa precursora una alteración en una o más posiciones, en donde la ADNasa precursora se selecciona del grupo de polipéptidos:

a) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1,

b) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 2,

c) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 3,

d) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 4,

e) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 5,

f) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 6,

g) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 7,

h) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 8,

i) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 9,

j) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 10,

k) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 11,

l) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 12,

m) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 13,

n) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 14,

o) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 15,

p) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 16,

q) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 17,

r) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 18,

s) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 19,

t) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 20,

u) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 21,

v) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 22,

w) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 23 y

x) un polipéptido que tiene al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 24.

La ADNasa precursora se obtiene preferiblemente del género *bacillus*. Las variantes para usar en la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos tales como los mencionados a continuación.

La mutagénesis dirigida al sitio es una técnica en la que se introducen una o más (p. ej., varias) mutaciones en uno o más sitios definidos en un polinucleótido que codifica el precursor.

La mutagénesis dirigida al sitio se puede llevar a cabo in vitro mediante PCR que implica el uso de cebadores de oligonucleótidos que contienen la mutación deseada. La mutagénesis dirigida al sitio también se puede llevar a cabo *in vitro* mediante mutagénesis en casete que implica la escisión mediante una enzima de restricción en un sitio del plásmido que comprende un polinucleótido que codifica el precursor y la posterior unión de un oligonucleótido que contiene la mutación en el polinucleótido. Normalmente, la enzima de restricción que digiere el plásmido y el oligonucleótido es la misma, lo que permite crear extremos adherentes en el plásmido y la inserción para unirlos entre sí. Véanse, p. ej., Scherer y Davis, 1979, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76: 4949-4955; y Barton *y col.*, 1990, *Nucleic Acids Res.* 18: 7349-4966.

La mutagénesis dirigida al sitio también se puede llevar a cabo *in vivo* por métodos conocidos en la técnica. Véanse, p. ej., la solicitud de patente con número de publicación US-2004/0171154; Storici y col., 2001, *Nature Biotechnol.* 19: 773-776; Kren y col., 1998, *Nat. Med.* 4: 285-290; y Calissano y Macino, 1996, *Fungal Genet. Newslett.* 43: 15-16.

La construcción de genes sintéticos conlleva la síntesis *in vitro* de una molécula de polinucleótido diseñada para codificar un polipéptido de interés. La síntesis de genes se puede llevar a cabo utilizando numerosas técnicas, tal como la tecnología multiplexada en chip descrita en Tian y col. (2004, *Nature* 432: 1050-1054) y tecnologías similares en donde los oligonucleótidos se sintetizan y ensamblan sobre chips microfluidos fotoprogramables.

Pueden realizarse y analizarse múltiples sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos utilizando métodos conocidos de mutagénesis, recombinación y/o barajado, seguido por un procedimiento de cribado relevante, tal como el descrito en Reidhaar-Olson y Sauer, 1988, *Science* 241: 53-57; Bowie y Sauer, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 2152-2156; documento WO 95/17413; o WO 95/22625. Otros métodos que se pueden usar incluyen la técnica de PCR propensa a error, expresión en fago (p. ej., Lowman y col., 1991, *Biochemistry* 30: 10832-10837; documento US 5.223.409; WO 92/06204) y mutagénesis dirigida a la región (Derbyshire y col., 1986, *Gene* 46: 145; Ner y col., 1988, *DNA* 7: 127).

Los métodos de mutagénesis/intercambio se pueden combinar con alto rendimiento, métodos de cribado automatizado para detectar la actividad de los polipéptidos mutagenizados clonados expresados en células huésped (Ness y col., 1999, *Nature Biotechnology* 17: 893-896). Las moléculas de ADN mutagenizadas que codifican polipéptidos activos se pueden recuperar de las células hospedadoras y secuenciadas rápidamente utilizando métodos convencionales en la técnica. Estos métodos permiten determinar rápidamente la importancia de los restos del aminoácido individuales en un polipéptido.

La construcción de genes semisintéticos se lleva a cabo combinando aspectos de la construcción de genes sintéticos, y/o la mutagénesis dirigida al sitio, y/o la mutagénesis aleatoria, y/o el intercambio. La construcción semisintética se tipifica por un proceso en el que se utilizan fragmentos de polinucleótido que se han sintetizado, en combinación con técnicas de PCR. Por lo tanto, las regiones definidas de los genes se pueden sintetizar *de novo*, mientras que otras regiones se pueden amplificar utilizando cebadores mutagénicos específicos de sitio, mientras que otras regiones adicionales se pueden someter a amplificación mediante PCR propensa a error o PCR no propensa a error. A continuación, las subsecuencias de polinicleótido se pueden intercambiar.

Construcciones de ácido nucleico

Las construcciones de ácido nucleico que comprenden un polinucleótido que codifica las variantes de ADNasa para su uso en la presente invención pueden unirse operativamente a una o más secuencias de control que dirigen la expresión de la secuencia codificante en una célula huésped adecuada en condiciones compatibles con las secuencias de control.

El polinucleótido puede manipularse de diversas maneras para proporcionar la expresión del polipéptido. La manipulación del polinucleótido antes de su inserción en un vector puede ser deseable o necesaria dependiendo del vector de expresión. Las técnicas para modificar polinucleótidos utilizando métodos de ADN recombinante son bien conocidas en la técnica.

La secuencia de control puede ser un promotor, un polinucleótido reconocido por una célula huésped para la expresión de un polinucleótido que codifica un polipéptido de la presente invención. El promotor contiene secuencias de control transcripcional que median la expresión del polipéptido. El promotor puede ser cualquier polinucleótido que muestre actividad transcripcional en la célula huésped incluidos promotores mutantes, truncados e híbridos, y puede obtenerse a partir de genes que codifican polipéptidos extracelulares o intracelulares homólogos o heterólogos en la célula huésped.

Los ejemplos de promotores adecuados para dirigir la transcripción de las construcciones de ácido nucleico de la presente invención en una célula huésped bacteriana son los promotores obtenidos a partir del gen de la alfa-amilasa de *Bacillus amyloliquefaciens* (amyQ), el gen de la alfa-amilasa de *Bacillus licheniformis* (amyL), el gen de la penicilinasa de *Bacillus licheniformis* (penP), el gen de la amilasa maltogénica de *Bacillus stearothermophilus* (amyM),el gen de la levansacarasa de *Bacillus subtilis* (sacB), los genes de xilA y xilA de *Bacillus subtilis*, el gen cryIIIA de *Bacillus thuringiensis* (Agaisse y Lerlus, 1994, Molecular Microbiology 13: 97-107), el operón lac de *E. coli*, el promotor trc de *E. coli* (Egon y col., 1988, Gene 69: 301-315), el gen de la agarasa de *Streptomyces coelicor* (dagA) y el gen de la beta-lactamasa procariota (Villa-Kamarff y otros, 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 75: 3727-3731), así como el promotor tac (DeBoer y col., 1983, proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 21-25). Otros promotores se describen en "Useful proteins from recombinant bacteria" en Gilbert y col., 1980, Scientific American 242: 74-94; y en Sambrook y col., 1989, más arriba. Se describen ejemplos de promotores en tándem en el documento WO 99/43835.

Los ejemplos de promotores adecuados para dirigir la transcripción de las construcciones de ácido nucleico de la presente invención en una célula huésped de hongo filamentoso son promotores obtenidos a partir de los genes de la acetamidasa

de *Bacillus nidulans*, alfa-amilasa neutra de *Bacillus niger*, alfa-amilasa ácida estable de *Bacillus niger*, glucoamilasa (glaA) de *Bacillus niger* o *Bacillus awamori*, amilasa TAKA de *Bacillus cibi*, proteasa alcalina de *Bacillus cibi*, triosa fosfato isomerasa de *Bacillus cibi*, proteasa de tipo tripsina de *Fusarium oxysporum* (documento WO 96/00787), amiloglucosidasa de *Fusarium venenatum* (documento WO 00/56900), *Fusarium venenatum Daria* (documento WO 00/56900), *Fusarium venenatum* Quinn (documento WO 00/56900), lipasa de *Rhizomucor miehei*, proteinasa aspártica de *Rhizomucor miehei*, beta-glucosidasa de *Trichoderma reesei*, celobiohidrolasa I de *Trichoderma reesei*, celobiohidrolasa II de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa I de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa II de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa III de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa IV de *Trichoderma reesei*, xilanasa I de *Trichoderma reesei*, xilanasa II de *Trichoderma reesei*, xilanasa III de *Trichoderma reesei*, beta-xilosidasa de *Trichoderma reesei* y factor de alargamiento de traducción de *Trichoderma reesei*, así como el promotor NA2 tpi (un promotor modificado de un gen de alfa-amilasa neutra de *Bacillus* en el que el líder no traducido se ha sustituido por un líder no traducido de un gen de triosa fosfato isomerasa de *Bacillus*; los ejemplos no limitativos incluyen promotores modificados de un gen de la alfa-amilasa neutra de *Bacillus niger* en el que el líder no traducido se ha sustituido por un líder no traducido procedente de un gen de la triosa fosfato isomerasa de *Bacillus nidulans* o *Bacillus cibi*); y promotores mutantes, truncados e híbridos de los mismos. Se describen otros promotores en la patente US-6.011.147.

En un huésped de levadura, se obtienen promotores útiles a partir de los genes de la enolasa (ENO 1) de *Saccharomyces cerevisiae*, galactoquinasa (GAL1) de *Saccharomyces cerevisiae*, alcohol deshidrogenasa/gliceraldehído-3 fosfato deshidrogenasa (ADH1, aDH2/GAP) de *Saccharomyces cerevisiae*, triosa fosfato isomerasa (TPI) de *Saccharomyces cerevisiae*, metalotioneína (CUP1) de *Saccharomyces cerevisiae* y fosfoglicerato quinasa 3 de *Saccharomyces cerevisiae*. Otros promotores útiles para células huésped de levadura se describen en Romanos y col., 1992, Yeast 8: 423-488.

La secuencia de control también puede ser un terminador de transcripción, que reconoce una célula huésped para terminar la transcripción. El terminador está unido operativamente al extremo 3' del polinucleótido que codifica el polipéptido. En la presente invención se puede usar cualquier terminador que sea funcional en la célula huésped.

Los terminadores preferidos para células huésped bacterianas se obtienen de los genes de la proteasa alcalina (aprH) de *Bacillus clausii*, alfa-amilasa (amyL) de *Bacillus licheniformis*, y ARN ribosómico (rrnB) de *Escherichia coli*.

Los terminadores preferidos para células huésped de hongo filamentoso se obtienen a partir de genes de acetamidasa de *Bacillus nidulans*, antranilato sintasa de *Bacillus nidulans*, glucoamilasa de *Bacillus niger*, alfa-glucosidasa de *Bacillus niger*, amilasa TAKA de *Bacillus cibi*, proteasa de tipo tripsina de *Fusarium oxysporum*, beta-glucosidasa de *Trichoderma reesei*, celobiohidrolasa I de *Trichoderma reesei*, celobiohidrolasa II de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa I de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa II de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa III de *Trichoderma reesei*, endoglucanasa IV de *Trichoderma reesei*, xilanasa I de *Trichoderma reesei*, xilanasa II de *Trichoderma reesei*, xilanasa III de *Trichoderma reesei*, beta-xilosidasa de *Trichoderma reesei* y factor de alargamiento de la traducción de *Trichoderma reesei*.

Los terminadores preferidos para células huésped de levadura se obtienen de los genes de enolasa de *Saccharomyces cerevisiae*, citocromo C (CYC1) de *Saccharomyces cerevisiae* y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa de *Saccharomyces cerevisiae*. Otros terminadores útiles para células huésped de levadura se describen en Romanos y col., 1992, *supra*.

La secuencia de control también puede ser una región estabilizante de ARNm posterior a un promotor y anterior a la de la secuencia codificante de un gen que aumenta la expresión del gen.

Los ejemplos de regiones estabilizantes de ARNm adecuadas se obtienen de un gen cryIIIA de *Bacillus thuringiensis* (documento WO 94/25612) y un gen SP82 de *Bacillus subtilis* (Hue y col., 1995, Journal of Bacteriology 177: 3465-3471).

La secuencia de control también puede ser una región líder, no traducida de un ARNm que es importante para su traducción por la célula huésped. El líder está unido operativamente al extremo 5' del polinucleótido que codifica el polipéptido. Se puede usar cualquier líder que sea funcional en la célula huésped.

Los líderes preferidos para células huésped fúngicas filamentosas se obtienen de los genes de la amilasa TAKA de *Bacillus cibi* y la triosa fosfato isomerasa de *Bacillus nidulans*.

Los líderes adecuados para células huésped de levadura se obtienen de los genes de la enolasa (ENO 1) de *Saccharomyces cerevisiae*, fosfoglicerato quinasa 3 de *Saccharomyces cerevisiae*, factor alfa de *Saccharomyces cerevisiae* y alcohol deshidrogenasa/gliceraldehído-3 fosfato deshidrogenasa (ADH2/GAP) de *Saccharomyces cerevisiae*.

La secuencia de control también puede ser una secuencia de poliadenilación, una secuencia unida operativamente al extremo 3' del polinucleótido que, cuando se transcribe, es reconocida por la célula huésped como una señal para añadir residuos de poliadenosina al ARNm transcrito. Se puede usar cualquier secuencia de poliadenilación que sea funcional en la célula huésped.

Las secuencias de poliadenilación preferidas para células huésped fúngicas filamentosas se obtienen a partir de los genes de la antranilato sintasa de *Bacillus nidulans*, glucoamilasa de *Bacillus niger*, alfa-glucosidasa de *Bacillus niger*, amilasa TAKA de *Bacillus cibi* y proteasa de tipo tripsina de *Fusarium oxysporum*.

Las secuencias de poliadenilación útiles para células huésped de levadura se describen en Guo y Sherman, 1995, Mol. Cellular Biol. 15: 5983-5990.

La secuencia de control también puede ser una región codificadora del péptido señal que codifica un péptido señal unido al extremo N de un polipéptido y dirige el polipéptido a la ruta secretora de la célula. El extremo 5' de la secuencia codificante del polinucleótido puede contener inherentemente una secuencia codificante del péptido señal unida naturalmente en el marco de lectura de la traducción con el segmento de la secuencia codificante que codifica el polipéptido. Alternativamente, el extremo 5' de la secuencia codificante puede contener una secuencia codificante del péptido señal que es foránea a la secuencia codificante. Puede requerirse una secuencia codificante del péptido señal foránea si la secuencia codificante no contiene naturalmente una secuencia codificante del péptido señal. Alternativamente, una secuencia codificante del péptido señal foránea puede simplemente sustituir la secuencia codificante del péptido señal natural para mejorar la secreción del polipéptido. Sin embargo, puede usarse cualquier secuencia codificante del péptido señal que dirija el polipéptido expresado a la ruta secretora de una célula huésped.

Las secuencias codificantes de péptidos señal eficaces para células huésped bacterianas son las secuencias codificantes de péptidos señal obtenidas de los genes de la amilasa maltogénica de *Bacillus* NCB 11837, subtilisina de *Bacillus licheniformis*, beta-lactamasa de *Bacillus licheniformis*, alfa-amilasa de *Bacillus stearothermophilus*, proteasas neutras de *Bacillus stearothermophilus* (nprT, nprS, nprM) y prsA de *Bacillus subtilis*. Se describen péptidos señal adicionales se describen en Simonen y Palva, 1993, Microological Reviews 57: 109-137.

Las secuencias codificantes de péptidos señal eficaces para células huésped de hongo filamentoso son las secuencias codificantes de péptidos señal obtenidas de los genes de la amilasa neutra de *Bacillus niger*, glucoamilasa de *Bacillus niger*, amilasa TAKA de *Bacillus cibi*, celulasa de *Humicola insolens*, endoglucanasa V de *Humicola insolens*, lipasa de *Humicola lanuginosa* y proteinasa aspártica de *Rhizomucor miehei*.

Se obtienen péptidos señal útiles para células huésped de levadura de los genes del factor alfa de *Saccharomyces cerevisiae* y la invertasa de *Saccharomyces cerevisiae*. Otras secuencias codificantes de péptidos señal útiles se describen en Romanos y col., 1992, *supra*.

La secuencia de control también puede ser una secuencia codificante de propéptido que codifica un propéptido situado en el extremo N de un polipéptido. El polipéptido resultante se conoce como proenzima o propolipéptido (o un zimógeno en algunos casos). Un propolipéptido generalmente es inactivo y puede convertirse en un polipéptido activo mediante escisión catalítica o autocatalítica del propéptido del propolipéptido. La secuencia codificante del propéptido se puede obtener de los genes de la proteasa alcalina de *Bacillus subtilis* (aprE), proteasa neutra de *Bacillus subtilis* (nprT), lacasa de *Myceliophthora thermophila* (documento WO 95/33836), proteinasa aspártica de *Rhizomucoo miehei* y el factor alfa de *Saccharomyces cerevisiae*.

Cuando están presentes las secuencias tanto del péptido señal como del propéptido, la secuencia del propéptido se coloca junto al extremo N de un polipéptido y la secuencia del péptido señal se coloca junto al extremo N de la secuencia del propéptido.

También puede ser deseable añadir secuencias reguladoras que regulen la expresión del polipéptido respecto al crecimiento de la célula huésped. Los ejemplos de secuencias reguladoras son las que hacen que la expresión del gen se active o se desactive en respuesta a un estímulo químico o físico, incluida la presencia de un compuesto regulador. Las secuencias reguladoras en sistemas procariotas incluyen los sistemas de operadores lac, tac y trp. En levaduras se puede usar el sistema ADH2 o el sistema GAL1. En hongos filamentosos se pueden usar el promotor de glucoamilasa de *Bacillus niger*, el promotor de la alfa-amilasa TAKA de *Bacillus cibi* y el promotor de glucoamilasa de *Bacillus cibi*, el promotor de la celobiohidrolasa I de *Trichoderma reesei* y el promotor de la celobiohidrolasa II de *Trichoderma reesei*. Otros ejemplos de secuencias reguladoras son las que permiten la amplificación génica. En los sistemas eucariotas, estas secuencias reguladoras incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa que se amplifica en presencia de metotrexato y los genes de la metalotioneína que se amplifican con metales pesados. En estos casos, el polinucleótido que codifica el polipéptido estaría operativamente unido a la secuencia reguladora.

Vectores de expresión

La presente invención también se refiere a vectores de expresión recombinantes que comprenden un polinucleótido que codifica las variantes de ADNasa de la presente invención, un promotor y señales de parada transcripcionales y traduccionales. Las diversas secuencias de nucleótidos y de control pueden unirse entre sí para producir un vector de expresión recombinante que puede incluir uno o más sitios de restricción cómodos para permitir la inserción o sustitución del polinucleótido que codifica el polipéptido en tales sitios. Alternativamente, el polinucleótido puede expresarse mediante la inserción del polinucleótido o construcción de ácido nucleico que comprende el

polinucleótido en un vector apropiado para la expresión. Al crear el vector de expresión, la secuencia codificante se ubica en el vector de manera que la secuencia codificante se une operativamente con secuencias de control adecuadas para expresión. En un aspecto adicional, los codones de la secuencia de polinucleótido se han modificado mediante sustituciones de nucleótidos a los correspondientes al uso del codón del organismo hospedador previsto para la producción del polipéptido de la presente invención. El vector de expresión recombinante puede ser cualquier vector (p. ej., un plásmido o virus) que puede someterse cómodamente a procedimientos de ADN recombinante y puede provocar la expresión del polinucleótido. La elección del vector dependerá típicamente de la compatibilidad del vector con la célula huésped en la que se introducirá el vector. El vector puede ser un plásmido lineal o circular cerrado.

El vector puede ser un vector que se replica de forma autónoma, es decir, un vector que existe como una entidad extracromosómica, cuya replicación es independiente de la replicación cromosómica, por ejemplo, un plásmido, un elemento extracromosómico, un minicromosoma o un cromosoma artificial. El vector puede contener cualquier medio para asegurar la autorreplicación. Alternativamente, el vector puede ser uno que, cuando se introduce en la célula huésped, se integra en el genoma y se replica junto con el uno o más cromosomas en los que se ha integrado. Además, puede usarse un único vector o plásmido o dos o más vectores o plásmidos que conjuntamente contienen el ADN total que se va a introducir en el genoma de la célula huésped, o un transposón.

El vector contiene preferiblemente uno o más marcadores seleccionables que permiten la selección fácil de células transformadas, transfectadas, transducidas o similares. Un marcador seleccionable es un gen cuyo producto proporciona resistencia biocida o vírica, resistencia a metales pesados, fototrofia a los auxótropos y similares.

Los ejemplos de marcadores bacterianos seleccionables son los genes dal de *Bacillus licheniformis* o *Bacillus subtilis*, o marcadores que transmiten resistencia a antibióticos tal como resistencia a ampicilina, cloranfenicol, kanamicina, neomicina, espectinomicina o tetraciclina. Los marcadores adecuados para células huésped de levadura incluyen, aunque no de forma limitativa, ADE2, HIS3, LEU2, LYS2, MET3, TRP1 y URA3. Los marcadores seleccionables para su uso en una célula huésped fúngica filamentosa incluyen, aunque no de forma limitativa, adeA (fosforribosilaminoimidazol-succinocarboxamida sintasa), adeB (fosforribosilaminoimidazol sintasa), amdS (acetamidasa), argB (ornitina carbamoiltransferasa), bar (fosfinotricina acetiltransferasa), hph (higromicina fosfotransferasa), niaD (nitrato reductasa), pirG (orodina-5'fosfato descarboxilasa), sC (sulfato adenotransferasa) y trpC (antranilato sintasa), así como equivalentes de los mismos. Los preferidos para usar en una célula de *Bacillus* son los genes amdS y pyrG de *Bacillus nidulans* o *Bacillus cibi* y un gen bar de *Streptomyces hygroscopicus*. Los preferidos para usar en una célula de *Trichoderma* son los genes adeA, adeB, amdS, hph y pyrG.

El marcador seleccionable puede ser un sistema marcador seleccionable doble como se describe en el documento WO 2010/039889. En algunos aspectos, el marcador seleccionable doble es un sistema marcador seleccionable doble hph-tk.

El vector contiene preferiblemente uno o más elementos que permiten la integración del vector en el genoma de la célula huésped o la replicación autónoma del vector en la célula independiente del genoma.

Para la integración en el genoma de la célula hospedadora, el vector puede depender de la secuencia del polinucleótido que codifica el polipéptido o cualquier otro elemento del vector para la integración en el genoma por recombinación homóloga o no homóloga. Alternativamente, el vector puede contener polinucleótidos adicionales para dirigir la integración por recombinación homóloga en el genoma de la célula hospedadora en una o más ubicaciones precisas en el uno o varios cromosomas. Para aumentar la probabilidad de integración en una ubicación precisa, los elementos de integración deben contener un número suficiente de ácidos nucleicos, tal como de 100 a 10.000 pares de bases, de 400 a 10.000 pares de bases y de 800 a 10.000 pares de bases, que tienen un alto grado de identidad de secuencia con respecto a la secuencia diana correspondiente para mejorar la probabilidad de recombinación homóloga. Los elementos de integración pueden ser cualquier secuencia que sea homóloga de la secuencia diana en el genoma de la célula huésped. Además, los elementos de integración pueden ser polinucleótidos no codificantes o codificantes. Por otra parte, el vector puede integrarse en el genoma de la célula huésped mediante recombinación no homóloga.

Para la replicación autónoma, el vector puede también comprender un origen de replicación que permita que el vector se replique de manera autónoma en la célula huésped en cuestión. El origen de replicación puede ser cualquier replicador plasmídico que medie la replicación autónoma que funciona en una célula. La expresión "origen de replicación" o "replicador plasmídico" se refiere a un polinucleótido que permite que un plásmido o vector se replique *in vivo*.

Ejemplos de orígenes de replicación bacterianos son los orígenes de replicación de los plásmidos pBR322, pUC19, pACYC177 y pACYC184 que permiten la replicación en *E. coli*, y pUB110, pE194, pTA1060 y pAMp1 que permiten la replicación en *Bacillus*.

Ejemplos de orígenes de replicación para su uso en una célula huésped de levadura son el origen de replicación de 2 micrómetros, ARS1, ARS4, la combinación de ARS1 y CEN3, y la combinación de ARS4 y CEN6.

Los ejemplos de orígenes de replicación útiles en una célula fúngica filamentosa son AMA1 y ANS1 (Gemas y col., 1991, Gene 98: 61-67; Cullen y col., 1987, Nucleic Acids Res. 15: 9163-9175; documento WO 00/24883). El aislamiento del gen AMA1 y la construcción de plásmidos o vectores que comprenden el gen se pueden lograr según los métodos descritos en el documento WO 00/24883.

Se puede insertar más de una copia de un polinucleótido de la presente invención en una célula huésped para aumentar la producción de un polipéptido. Un aumento en el número de copias del polinucleótido puede obtenerse integrando al menos una copia adicional de la secuencia en el genoma de la célula hospedadora o incluyendo un gen marcador seleccionable amplificable en el polinucleótido donde las células que contienen copias amplificadas del gen marcador seleccionable y, por lo tanto, copias adicionales del polinucleótido, se pueden seleccionar mediante cultivo de las células en presencia del agente de selección adecuado.

Los procedimientos utilizados para ligar los elementos descritos anteriormente para construir los vectores de expresión recombinantes de la presente invención son bien conocidos por un experto en la materia (véase, p. ej., Sambrook y col., 1989, citado anteriormente).

Células huésped

Las células huésped recombinantes comprenden un polinucleótido operativamente unido a una o más secuencias de control que dirigen la producción de un polipéptido útil en la presente invención. Una construcción o vector que comprende un polinucleótido se introduce en una célula huésped de manera que la construcción o vector se mantenga como un integrante cromosómico o como un vector extracromosómico autorreplicante como se ha descrito anteriormente. La expresión "célula huésped" abarca cualquier progenie de una célula precursora que no es idéntica a la célula precursora debido a mutaciones que se producen durante la replicación. La elección de una célula huésped dependerá en gran medida del gen que codifica el polipéptido y su fuente.

La célula huésped puede ser cualquier célula útil en la producción recombinante de un polipéptido de la presente invención, p. ej., una célula procariota o eucariota.

La célula huésped procariota puede ser cualquier bacteria grampositiva o gramnegativa. Las bacterias grampositivas incluyen, aunque no de forma limitativa, *Bacillus, Clostridium, Enterococcus, Geobacillus, Lactobacillus, Lactococcus, Oceanobacillus, Staphylococcus, Streptococcus* y *Streptomyces*. Las bacterias gramnegativas incluyen, sin limitación, *Campylobacter, E. coli, Flavobacterium, Fusobacterium, Helicobacter, Ilyobacter, Neisseria, Pseudomonas, Salmonella* y *Ureaplasma*.

La célula huésped bacteriana puede ser cualquier célula de *Bacillus* que incluye, aunque no de forma limitativa, células de *Bacillus alcalophilus, Bacillus amyloliquefaciens, Bacillus brevis, Bacillus circulans, Bacillus clausii, Bacillus coagulans, Bacillus firmus, Bacillus lautus, Bacillus lentus, Bacillus licheniformis, Bacillus megaterium, Bacillus pumilus, Bacillus stearothermophilus, Bacillus subtilis* y *Bacillus thuringiensis*.

La célula huésped bacteriana también puede ser cualquier célula de *Streptococcus* que incluye, aunque no de forma limitativa, células de *Streptococcus equisimilis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus uberis* y *Streptococcus equis sp Zooepidemicus*.

La célula huésped bacteriana también puede ser cualquier célula de *Streptomyces* que incluye, aunque no de forma limitativa, células de *Streptomyces achromogenes, Streptomyces avermitilis, Streptomyces coelicolor, Streptomyces griseus* y *Streptomyces lividans*.

La introducción de ADN en una célula de *Bacillus* puede realizarse mediante transformación de protoplastos (véase, p. ej., Chang y Cohen, 1979, Mol. Gen. Genet. 168: 111-115), transformación de células competentes (véanse, p. ej., Young y Spizizen, 1961, J. Bacteriol. 81: 823-829 o Dubnau y Davdoff-Abelson, 1971, J. Mol. Biol. 56: 209-221), electroporación (véase, p. ej., Shigekawa y Dsegwer, 1988, Biotechniques 6: 742-751) o conjugación (véase, p. ej., Koehler y Thorne, 1987, J. Bacteriol. 169: 5271-5278). La introducción de ADN en una célula de *E. coli* puede efectuarse mediante transformación de protoplastos (véase, p. ej., Hanahan, 1983, J. Mol. Biol. 166: 557-580) o electroporación (véase, p. ej., Dower y col., 1988, Nucleic Acids Res. 16: 6127-6145). La introducción de ADN en una célula de *Streptomyces* puede efectuarse mediante transformación de protoplastos, electroporación (véanse, p. ej., Gong y col., 2004, Folia Microbiol. (Praha) 49: 399-405), conjugación (véase, p. ej., Mazodier y col., 1989, J. Bacteriol. 171: 3583-3585) o transducción (véase, p. ej., Burke y col., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 6289-6294). La introducción de ADN en una célula de *Pseudomonas* puede efectuarse por electroporación (véase, p. ej., Choi y col., 2006, J. Microbiol. Methods 64: 391-397) o conjugación (véase, p. ej., Pinedo y Smets, 2005, Appl. Environ. Microbiol. 71: 51-57). La introducción de ADN en una célula de *Streptococcus* puede efectuarse por competencia natural (véase, p. ej., Perry y Kuramitsu, 1981, Infect. Immun. 32: 1295-1297), transformación de protoplastos (véase, p. ej., Catt y Jollick, 1991, Microbios 68: 189-207), electroporación (véase, p. ej., Buckley y col., 1999, Appl. Environ. Microbiol. 65: 3800-3804) o conjugación (véase, p. ej., Clewell, 1981, Microbiol. Rev. 45: 409-436). Sin embargo, se puede usar cualquier método conocido en la técnica para introducir ADN en una célula huésped.

La célula huésped también puede ser eucariota, tal como una célula de mamífero, insecto, vegetal o fúngica.

La célula huésped puede ser una célula fúngica. "Fungi" como se usa en la presente descripción, incluye los filos *Ascomycota, Basidiomycota, Chytridiomycota* y *Zygomycota* así como oomicetos y todos los hongos mitoespóricos (como se define en Hawksworth y col., en, Ainsworth and Bisby's Dictionary of The Fungi, 8ª edición, 1995, CAB International, University Press, Cambridge, Reino Unido).

La célula huésped fúngica puede ser una célula de levadura. "Levadura" como se utiliza en el presente documento incluye levaduras que se reproducen por ascosporas (Endomicetales), levadoras que se reproducen por basidiosporas y levaduras que pertenecen a los hongos imperfectos (Blastomicetos). Dado que la clasificación de las levaduras puede cambiar en el futuro, para los fines de esta invención, la levadura se definirá como se describe en Biology and Activities of Yeast (Skinner, Passmore y Davenport, editores, Soc. la patente Bacteriol. Symposium, Serie n.° 9, 1980).

La células huésped de levadura puede ser una célula de *Candida, Hansenula, Kluyveromyces, Pichia, Saccharomyces, Schizosaccharomyces* o *Yarrowia*, tal como una célula de *Kluyveromyces lactis, Saccharomyces carlsbergensis, Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces diastaticus, Saccharomyces douglasii, Saccharomyces kluyveri, Saccharomyces norbensis, Saccharomyces oviformis* o *Yarrowia lipolytica*.

La célula huésped fúngica puede ser una célula fúngica filamentosa. Los "hongos filamentosos" incluyen todas las formas filamentosas de la subdivisión *Eumycota* y *Oomycota* (como se define en Hawksworth y col., 1995, *supra*). Los hongos filamentosos generalmente se caracterizan por una pared micelar compuesta por quitina, celulosa, glucano, quitosano, manano y otros polisacáridos complejos. El crecimiento vegetativo se realiza por alargamiento de hifas y el catabolismo del carbono es aeróbico estricto. Por el contrario, el crecimiento vegetativo por levaduras tales como *Saccharomyces cerevisiae* se realiza por gemación de un talo unicelular y el catabolismo del carbono puede ser fermentativo.

La células huésped de hongo filamentoso puede ser una célula de *Acremonium, Bacillus, Aureobasidium, Bjerkandera, Ceriporiopsis, Chrysosporium, Coprinus, Coriolus, Cryptococcus, Filibasidium, Fusarium, Humicola, Magnaporthe, Mucor, Myceliophthora, Neocallimastix, Neurospora, Paecilomyces, Penicillium, Phanerochaete, Phlebia, Piromyces, Pleurotus, Schizophyllum, Talaromyces, Thermoascus, Thielavia, Tolypocladium, Trametes* o *Trichoderma*.

Por ejemplo, la célula de hongo filamentoso puede ser una célula de *Bacillus awamori, Bacillus foetidus, Bacillus fumigatus, Bacillus japonicus, Bacillus nidulans, Bacillus niger, Bacillus cibi, Bjerkandera adusta, Ceriporiopsis aneirina, Ceriporiopsis caregiea, Ceriporiopsis gilvescens, Ceriporiopsis pannocinta, Ceriporiopsis rivulosa, Ceriporiopsis subrufa, Ceriporiopsis subvermispora, Chrysosporium inops, Chrysosporium keratinophilum, Chrysosporium lucknowense, Chrysosporium merdarium, Chrysosporium pannicola, Chrysosporium queenslandicum, Chrysosporium tropicum, Chrysosporium zonatum, Coprinus cinereus, Coriolus hirsutus, Fusarium bactridioides, Fusarium cerealis, Fusarium crookwellense, Fusarium culmorum, Fusarium graminearum, Fusarium graminum, Fusarium heterosporum, Fusarium negundi, Fusarium oxysporum, Fusarium reticulatum, Fusarium roseum, Fusarium sambucinum, Fusarium sarcochroum, Fusarium sporotrichioides, Fusarium sulphureum, Fusarium torulosum, Fusarium trichothecioides, Fusarium venenatum, Humicola insolens, Humicola lanuginosa, Mucor miehei, Myceliophthora thermophila, Neurospora crassa, Penicillium purpurogenum, Phanerochaete chrysosporium, Phlebia radiata, Pleurotus eryngii, Thielavia terrestris, Trametes villosa, Trametes versicolor, Trichoderma harzianum, Trichoderma koningii, Trichoderma longibrachiatum, Trichoderma reesei* o *Trichoderma viride*.

Las células fúngicas pueden transformarse mediante un proceso que implica la formación de protoplastos, la transformación de los protoplastos y la regeneración de la pared celular de una manera conocida *per se*. Los procedimientos adecuados para la transformación de células huésped de *Bacillus* y *Trichoderma* se describen en el documento EP 238023, Yelton y col., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 1470-1474 y en Christensen y col., 1988, Bio/Technology 6: 1419-1422. Los métodos adecuados para transformar especies de *Fusarium* se describen en Maledier y col., 1989, Gene 78: 147-156 y el documento WO 96/00787. La levadura puede transformarse usando los procedimientos descritos por Becker y Guarie en Ablson, J.N. y Simon, M.I., editores, Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology, Methods in Enzymology, Volumen 194, págs. 182-187, Academic Press, Inc., Nueva York; Ito y col., 1983, J. Bacteriol. 153: 163; y Hinnen y col., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 75: 1920.

Métodos de producción

El método para producir una variante de ADNasa para su uso en la presente invención puede comprender (a) cultivar una célula, en condiciones propicias para la producción de las variantes de ADNasa; y opcionalmente, (b) recuperar la variante de ADNasa. En algunos aspectos, la célula es una célula de *Bacillus*. En otro aspecto, la célula es una célula de *Bacillus cibi*.

Los métodos para producir una variante de ADNasa para su uso en la presente invención pueden comprender (a) cultivar una célula huésped recombinante de la presente invención en condiciones propicias para la producción de la variante de ADNasa; y opcionalmente, (b) recuperar la variante de ADNasa.

Las células huésped se cultivan en un medio nutriente adecuado para la producción del polipéptido usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las células pueden cultivarse mediante cultivo en matraz de agitación, o fermentación a pequeña escala o a gran escala (incluidas las fermentaciones continuas, discontinuas, semicontinuas o en estado sólido) en fermentadores de laboratorio o industriales en un medio adecuado y en condiciones que permiten expresar y/o aislar el polipéptido. El cultivo se lleva a cabo en un medio nutriente adecuado que comprende fuentes de carbono y nitrógeno y sales inorgánicas, usando procedimientos conocidos en la técnica. Los medios adecuados están disponibles de proveedores comerciales o pueden prepararse según composiciones publicadas (p. ej., en los catálogos de la American Type Culture Collection). Si el polipéptido se secreta en el medio nutriente, el polipéptido se puede recuperar directamente del medio. Si el polipéptido no se secreta, puede recuperarse de los lisados celulares.

La variante de ADNasa puede detectarse usando métodos conocidos en la técnica que son específicos del polipéptido variante de ADNasa. Estos métodos de detección incluyen, aunque no de forma limitativa, el uso de anticuerpos específicos, la formación de un producto enzimático o la desaparición de un sustrato enzimático. Por ejemplo, se puede usar un ensayo enzimático para determinar la actividad del polipéptido.

El polipéptido variante de ADNasa puede recuperarse usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el polipéptido variante de ADNasa puede recuperarse del medio nutriente mediante procedimientos convencionales que incluyen, aunque no de forma limitativa, recogida, centrifugación, filtración, extracción, secado por pulverización, evaporación o precipitación. En algunos aspectos, se recupera un caldo de fermentación que comprende la variante de ADNasa.

El polipéptido puede purificarse mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica que incluyen, aunque no de forma limitativa, cromatografía (p. ej., intercambio iónico, afinidad, hidrófobo, cromatoenfoque y exclusión por tamaño), procedimientos electroforéticos (p. ej., enfoque isoeléctrico preparativo), solubilidad diferencial (p. ej., precipitación con sulfato de amonio), SDS-PAGE o extracción (véase, p. ej., *Protein Purification*, Janson y Ryden, editores, VCH Publishers, Nueva York, 1989) para obtener polipéptidos sustancialmente puros.

En un aspecto alternativo, el polipéptido no se recupera sino que, en su lugar, un célula huésped de la presente invención que expresa el polipéptido se usa como fuente de la variante.

Composiciones detergentes

Las composiciones detergentes preferidas son para la limpieza y/o el tratamiento de tejidos y/o superficies duras.

El adyuvante del detergente se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos, aditivos reforzantes de la detergencia, auxiliares de floculación, agentes quelantes, inhibidores de la transferencia de colorantes, enzimas, estabilizantes enzimáticos, inhibidores enzimáticos, materiales catalíticos, activadores del blanqueador, peróxido de hidrógeno, fuentes de peróxido de hidrógeno, perácidos preformados, agentes dispersantes poliméricos, agentes para eliminación/antirredeposición de suciedad arcillosa, abrillantadores, supresores de jabonaduras, colorantes, perfumes, agentes para elastificar la estructura, suavizantes de tejidos, portadores, hidrótropos, aditivos reforzantes de la detergencia y co-aditivos reforzantes de la detergencia, agentes matizadores de tejidos, agentes antiespumantes, dispersantes, auxiliares de procesamiento, pigmentos y mezclas de los mismos.

El ingrediente adyuvante detergente comprende preferiblemente un tensioactivo, en particular para una composición limpiadora, el tensioactivo comprende tensioactivo aniónico y/o no iónico, preferiblemente ambos en una relación de 20:1 a 1:2. Una ventaja de incluir un tensioactivo en una composición detergente limpiadora que comprende una variante de ADNasa es que la capacidad limpiadora mejora. En algunos aspectos, el ingrediente adyuvante detergente es un aditivo reforzante de la detergencia o un agente de eliminación/antirredeposición de la suciedad arcillosa.

Un ingrediente adyuvante preferido comprende preferiblemente una enzima. La composición detergente puede comprender una o más enzimas, como se especifica a continuación. La una o más enzimas se pueden seleccionar del grupo que consiste en proteasas, amilasas, lipasas, cutinasas, celulasas, endoglucanasas, xiloglucanasas, pectinasas, pectina liasas, xantanasas, peroxidasas, haloperoxigenasas, catalasas y mananasas. A continuación se describen enzimas específicas adecuadas para las composiciones detergentes de la invención.

La composición detergente se puede formular en forma de barra, una pastilla homogénea y una pastilla que tiene dos o más capas, una bolsita que tiene uno o más compartimentos, un polvo regular o compacto, un gránulo, una pasta, un gel o un líquido regular, compacto o concentrado. La composición detergente puede ser un detergente líquido, un detergente en polvo o un detergente granulado.

Algunos aspectos de la presente invención se refieren a composiciones para lavado de ropa o de limpieza que comprenden una ADNasa, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,000001 % en peso a

aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 0,0002 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 0,0005 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 0,002 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 0,005 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso, preferiblemente de 0,0002 % en peso a aproximadamente 1 % en peso (% en peso) de la composición. Las cantidades son % en peso por unidad de enzima activa, p. ej., de aproximadamente 0,00001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso de ADNasa en peso de la composición.

La concentración de la enzima activa que tiene actividad ADNasa es preferiblemente al menos 0,00001 %, preferiblemente al menos 0,00002 %, preferiblemente al menos 0,0001 % en peso, preferiblemente al menos 0,0002 % en peso, preferiblemente al menos 0,001 % en peso, preferiblemente al menos 0,002 % en peso, preferiblemente al menos 0,005 % en peso, preferiblemente al menos 0,01 % en peso, preferiblemente al menos 0,02 % en peso, preferiblemente al menos 0,05 % en peso preferiblemente al menos 0,1 % en peso de la concentración de detergente total.

La cantidad de enzima también puede estar en ppm (mg/l) de proteína enzimática activa. Por lo tanto, en un aspecto, la cantidad de ADNasa en la composición es de al menos 0,00001 ppm, 0,00002 ppm, 0,00005 ppm, 0,0001 ppm, 0,0002 ppm, 0,0005 ppm, 0,001 ppm, 0,002 ppm, 0,005 ppm, 0,01 ppm, 0,02 ppm, 0,05 ppm, 0,1 ppm, 0,2 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm, 5 ppm, 10 ppm o al menos 20 ppm de enzimas ADNasa. En un aspecto, la cantidad de ADNasa en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0,00001 ppm a aproximadamente 10 ppm, o en el intervalo de aproximadamente 0,0001 ppm a aproximadamente 2 ppm o en el intervalo de aproximadamente 0,001 ppm a aproximadamente 2 ppm de enzimas ADNasa.

En algunos aspectos, la composición detergente es un detergente o aditivo para lavado de ropa líquido o en polvo, adecuado para, p. ej., lavar a alta temperatura y/o pH, tal como a, o por encima de, 40 °C y/o a, o por encima de, pH 8. En algunos aspectos, la composición detergente es un detergente para lavado de ropa líquido o en polvo, adecuado para, p. ej., lavar a baja temperatura y/o pH, tal como a, o por debajo de, 20 °C y/o pH 6. El detergente también puede formularse como un detergente en dosis unitaria y/o detergente compacto opcionalmente con poca cantidad o nada de agua. El detergente también puede ser un detergente para lavado de vajillas. Los detergentes para lavado de ropa y lavado de vajillas pueden estar exentos de fosfato.

La invención también se refiere a una composición detergente que es una composición tratante de tejidos tal como una composición suavizante de tejidos. Preferiblemente, una composición suavizante de tejidos comprende un compuesto suavizante de telas que comprende una sustancia activa suavizante de éster de amonio cuaternario (sustancia activa suavizante de tejidos, "FSA"), preferiblemente en una cantidad de 2 a 50 en peso de la composición. En composiciones suavizantes de tejidos preferidas, la sustancia activa suavizante de éster de amonio cuaternario está presente en una cantidad de 3,0 % a 30 %, más preferiblemente de 3,0 % a 18 o 20 %, aún más preferiblemente de 7,0 % a 15 % en peso de la composición. La cantidad de sustancia activa suavizante de tejidos de éster de amonio concentrado puede depender de la concentración deseada total de sustancia activa suavizante en la composición (composición diluida o concentrada) y de la presencia o no de otra sustancia activa suavizante. Los niveles más altos dan lugar a un riesgo de residuos del dispensador cuando se administran desde máquinas de lavado o una viscosidad inestable a lo largo del tiempo.

Los compuestos suavizantes de amonio cuaternario (quats) adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, materiales seleccionados del grupo que consiste en quats de monoéster, quats de diéster, quats de triéster y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el nivel de quat de monoéster es de 2,0 % a 40,0 %, el nivel de quat de diéster es de 40,0 % a 98,0 %, el nivel de quat de triéster es del 0,0 % al 25,0 % en peso de activo suavizante de éster de amonio cuaternario total.

El activo suavizante del éster de amonio cuaternario puede comprender compuestos de la fórmula general:

$$\{R^2_{(4-m)} - N+ - [X - Y - R^1]_m\} A-$$

en donde:

m es 1, 2 o 3 con la condición de que el valor de cada m es idéntico;

cada R^1 es independientemente hidrocarbilo o grupo hidrocarbilo ramificado, preferiblemente R^1 es lineal, más preferiblemente R^1 es una cadena de alquilo lineal parcialmente insaturada;

cada R^2 es independientemente un grupo alquilo o hidroxialquilo C_1-C_3, preferiblemente R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, poli(alcoxi C_{2-3}), polietoxi, bencilo;

cada X es independientemente $(CH_2)_n$, CH2-CH(CH_3)- o CH-(CH_3)-CH_2- y

cada n es independientemente 1, 2, 3 o 4, preferiblemente, cada n es 2;

cada Y es independientemente -O-(O)C- o -C(O)-O-;

A- se selecciona independientemente del grupo que consiste de cloruro, sulfato de metilo y sulfato de etilo, preferiblemente A- se selecciona del grupo que consiste de cloruro y sulfato de metilo;

con la condición de que cuando Y es -O-(O)C-, la suma de carbonos en cada R_1 es de 13 a 21, preferiblemente de 13 a 19.

En composiciones suavizantes de tejidos líquidas preferidas, el índice de yodo del ácido graso precursor a partir del cual se forma la sustancia activa suavizante de tejidos de amonio cuaternario es de 0 a 100, más preferiblemente de 10 a 60, incluso más preferiblemente de 15 a 45.

Los ejemplos de sustancias activas suavizantes de tipo éster de amonio cuaternario adecuadas están comercializados por KAO Chemicals con el nombre comercial Tetranyl AT-1 y Tetranyl AT-7590, por Evonik con el nombre comercial Rewoquat WE16 DPG, Rewoquat WE18, Rewoquat WE20, Rewoquat WE28, y Rewoquat 38 DPG, por Stepan con el nombre comercial Stepantex GA90, Stepantex VR90, Stepantex VK90, Stepantex VA90, Stepantex DC90, Stepantex VL90A.

Composición detergente líquida

Las variantes de ADNasa de la invención también pueden formularse en composiciones líquidas para lavado de ropa tales como una composición líquida de composiciones para lavado de ropa que comprende:

al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de proteína variante de ADNasa activa por litro de detergente,

y opcionalmente

a) de 0 % en peso a 60 % en peso de al menos un tensioactivo, y opcionalmente

b) de 0 % en peso a 50 % en peso de al menos un aditivo reforzante de la detergencia

El tensioactivo puede seleccionarse entre tensioactivos no iónicos, aniónicos y/o anfóteros como se ha descrito anteriormente, preferiblemente tensioactivos aniónicos o no iónicos, pero también pueden usarse tensioactivos anfóteros. En general, se prefieren tensioactivos estables frente a los blanqueadores. Los tensioactivos aniónicos preferidos son los tensioactivos de tipo sulfato y en particular los alquil éter sulfatos, especialmente los etersulfatos de alcohol C-9-15; etoxilados de alcohol primario C12-15, éster sulfatos C8-C16 y éster sulfatos C10-C14, tales como los estersulfatos de monododecilo. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos aniónicos incluyen sulfatos y sulfonatos, en particular, alquilbencenosulfonatos lineales (LAS), isómeros de LAS, alquilbencenosulfonatos ramificados (BABS), fenilalcanosulfonatos, alfa-olefinsulfonatos (AOS), olefinsulfonatos, alquenosulfonatos, alcano-2,3-diilbis(sulfatos), hidroxialcanosulfonatos y disulfonatos, alquilsulfatos (AS) tales como dodecilsulfato sódico (SDS), sulfatos de alcoholes grasos (FAS), sulfatos de alcoholes primarios (PAS), sulfatos de éteres de alcoholes (AES o AEOS o FES, también conocidos como etoxisulfatos de alcoholes o sulfatos de éteres de alcoholes grasos), alcanosulfonatos secundarios (SAS), sulfonatos de parafina (PS), sulfonatos de ésteres, ésteres de glicerol y ácidos grasos sulfonados, ésteres metílicos de ácidos grasos alfa-sulfonados (alfa-SFMe o SES) incluido el metil-éster sulfonato (MES), ácido alquil- o alquenilsuccínico, ácido dodecenil/tetradecenilsuccínico (DTSA), derivados de tipo ácido graso de aminoácidos, diésteres y monoésteres del ácido sulfosuccínico o sales de ácidos grasos (jabón) y combinaciones de los mismos.

Los tensioactivos aniónicos se añaden preferiblemente al detergente en forma de sales. Los cationes adecuados en estas sales son iones de metales alcalinos, tales como sales de sodio, potasio y litio y amonio, por ejemplo sales de (2-hidroxietil)amonio, bis(2-hidroxietil)amonio y tris(2-hidroxietil)amonio. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos incluyen etoxilatos de alcohol (AE o AEO), propoxilatos de alcohol, alcoholes grasos propoxilados (PFA), ésteres alquílicos de ácidos grasos alcoxilados, tales como ésteres alquílicos de ácidos grasos etoxilados y/o propoxilados, etoxilatos de alquilfenol (APE), etoxilatos de nonilfenol (NPE), alquilpoliglicósidos (APG), aminas alcoxiladas, monoetanolamidas de ácidos grasos (FAM), dietanolamidas de ácidos grasos (FADA), monoetanolamidas de ácidos grasos etoxilados (EFAM), monoetanolamidas de ácidos grasos propoxilados (PFAM), amidas de ácidos grasos polihidroxialquílicos, o derivados de tipo N-acilo N-alquilo de glucosamina (glucamidas, GA, o glucamidas de ácidos grasos, FAGA), así como también productos disponibles con los nombres comerciales SPAN y TWEEN y combinaciones de estos. Los tensioactivos no iónicos comercialmente disponibles incluyen Plurafac™, Lutensol™ y Pluronic™ de BASF, la serie Dehypon™ de Cognis y la serie Genapol™ de Clariant.

El aditivo reforzante de la detergencia se selecciona preferiblemente entre fosfatos, aditivos reforzantes de la detergencia de citrato de sodio, carbonato de sodio, silicato de sodio, aluminosilicato de sodio (zeolita). Los aditivos reforzantes de la detergencia adecuados son fosfatos de metales alcalinos o amonio, polifosfatos, fosfonatos, polifosfatos, carbonatos, bicarbonatos, boratos, citratos y policarboxilatos. Los aditivos reforzantes de la detergencia de citrato, p. ej., el ácido cítrico y las sales solubles del mismo (particularmente la sal sódica), son aditivos reforzantes de la detergencia de policarboxilato. Los citratos se pueden usar junto con zeolita, silicatos tales como los tipos de BRITESIL y/o aditivos reforzantes de la detergencia de tipo silicato laminar. El aditivo reforzante de la

detergencia se añade preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0-65 % en peso, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en peso. En un detergente para lavado de ropa, el nivel de aditivo reforzante de la detergencia típicamente es aproximadamente 40-65 % en peso, en particular aproximadamente 50-65 % en peso, particularmente de 20 % a 50 % en peso. El aditivo reforzante de la detergencia y el co-aditivo reforzante de la detergencia pueden ser, especialmente, un agente quelante que forma complejos solubles en agua con Ca y Mg. Se puede utilizar cualquier aditivo reforzante de la detergencia y/o co-aditivo reforzante de la detergencia conocidos en la técnica para usar en detergentes limpiadores. Los ejemplos no limitantes de aditivos reforzantes de la detergencia incluyen zeolitas, difosfatos (pirofosfatos), trifosfatos tales como trifosfato de sodio (STP o STPP), carbonatos tales como carbonato de sodio, silicatos solubles tales como metasilicato de sodio, silicatos estratificados (p. ej., SKS-6 de Hoechst) y (carboximetil)inulina (CMI), y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos no limitativos de aditivos reforzantes de la detergencia incluyen citrato, quelantes tales como aminocarboxilatos, aminopolicarboxilatos y fosfonatos, y ácido alquilsuccínico o alquenilsuccínico. Los ejemplos específicos adicionales incluyen ácido 2,2',2"-nitrilotriacético (NTA), ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido iminodisuccínico (IDS), ácido etilendiamina-N,N'-disuccínico (EDDS), ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA), ácido glutámico- ácido N,N-diacético (GLDA), ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico, ácido N-(2-hidroxietil)iminodiacético (EDG), ácido aspártico-ácido N-monoacético (ASMA), ácido aspártico-ácido N,N-diacético (ASDA), ácido aspártico-ácido N-monopropiónico (ASMP), ácido iminodisuccínico (IDA), ácido N-(sulfometil)aspértico (SMAS), ácido N-(2-sulfoetil)-aspártico (SEAS), ácido N-sulfometilglutámico (SMGL), ácido N-(2-sulfoetil)-glutámico (SEGL), ácido N-metiliminodiacético (MIDA), ácido serina-N,N-diacético (SEDA), ácido isoserina-N,N-diacético (ISDA), ácido fenilalanina-N,N-diacético (PHDA), ácido antranílico-N,N-diacético (ANDA), ácido sulfanílico-N,N-diacético (SLDA), ácido taurina-N,N-diacético (TUDA) y ácido N´-(2-hidroxietil)etilendiamina-N,N,N'-triacético (HEDTA), dietanolglicina (DEG) y combinaciones y sales de los mismos. Los fosfonatos adecuados para utilizarse en la presente memoria incluyen ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico (HEDP), ácido etilendiaminatetraquis(metilenfosfónico) (EDTMPA), ácido dietilentriaminapentaquis (metilenofosfónico) (DTMPA o DTPMPA o DTPMP), ácido nitrilotris (metilenofosfónico) (ATMP o NTMP), ácido 2-fosfonobutano-1,2,4-tricarboxílico (PBTC), ácido hexametilendiaminatetraquis (metilenofosfónico) (HDTMP).

La composición también puede contener 0-50 % en peso, tal como entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 30 % de un co-aditivo reforzante de la detergencia. La composición detergente puede incluir un coaditivo reforzante de la detergencia solo o junto con un aditivo reforzante de la detergencia, por ejemplo, un generador de zeolita. Lo ejemplos no limitativos de co-aditivos reforzantes de la detergencia incluyen homopolímeros de poliacrilatos o copolímeros de los mismos, tales como poli(ácido acrílico) (PAA) o copoli(ácido acrílico/ácido maleico) (PAA/PMA) o ácido poliaspártico. Se describen aditivos reforzantes de la detergencia y/o co-aditivos reforzantes de la detergencia ilustrativos adicionales en, p. ej., los documentos WO 09/102854 y US 5977053

En algunos aspectos, el aditivo reforzante de la detergencia es un aditivo que no contiene fósforo, tal como ácido cítrico y/o ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA) y/o ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y/o sales de los mismos.

La composición líquida también puede estar exenta de fosfato, en ese caso, los aditivos reforzantes de la detergencia preferidos incluyen citrato y/o ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA) y/o ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y/o sales de los mismos.

Algunos aspectos de la invención se refieren a una composición líquida para lavado de ropa que comprende:

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por litro de composición, y opcionalmente

b) de 0 % a 30 % en peso de al menos un tensioactivo en donde el al menos un tensioactivo se selecciona de LAS, AEOS y/o SLES, y opcionalmente

c) de 0 % a 50 % en peso de al menos un aditivo reforzante de la detergencia seleccionado de citrato y/o ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA) y/o ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y/o sales de los mismos.

Algunos aspectos de la invención se refieren a una composición líquida para lavado de ropa que comprende:

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por litro de composición, y opcionalmente

b) de 0 % a 30 % en peso de al menos un tensioactivo en donde el al menos un tensioactivo es LAS, AEOS y/o SLES, y opcionalmente

c) de 0 % a 50 % en peso de al menos un aditivo reforzante de la detergencia seleccionado de HEDP, DTMPA o DTPMPA.

La composición detergente líquida puede contener, de forma típica, al menos un 20 % en peso y hasta un 95 % de agua, tal como, hasta un 70 % de agua, hasta un 50 % de agua, hasta un 40 % de agua, hasta un 30 % de agua,

hasta un 20 % de agua, hasta un 10 % de agua, hasta un 5 % de agua o hasta un 2 % de agua. En un detergente líquido acuoso se pueden incluir otros tipos de líquidos, que incluyen, sin limitación, alcanoles, aminas, dioles, éteres y polioles. Un detergente líquido acuoso puede contener entre un 0-30 % de disolvente orgánico. Un detergente líquido puede ser incluso no acuoso, en donde el contenido de agua es inferior a un 10 %, preferiblemente inferior a un 5 %.

Composiciones en polvo

La composición detergente también puede formularse en un detergente granulado para lavado de ropa o lavado de vajillas. Algunos aspectos de la invención se refieren a una composición detergente granulada que comprende

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por gramo de composición, opcionalmente

b) de 0 % en peso a 40 % en peso de tensioactivo aniónico, opcionalmente

c) de 0 % en peso a 20 % en peso de tensioactivo no iónico y/u opcionalmente

d) de 0 % en peso a 40 % en peso de aditivo reforzante de la detergencia, tales como carbonatos, zeolitas, aditivos reforzantes de la detergencia de tipo fosfato, aditivos reforzantes secuestrantes de calcio o agentes formadores de complejos.

El tensioactivo puede seleccionarse entre tensioactivos no iónicos, aniónicos y/o anfóteros como se ha descrito anteriormente, preferiblemente tensioactivos aniónicos o no iónicos, pero también pueden usarse tensioactivos anfóteros. En general, se prefieren tensioactivos estables frente a los blanqueadores. Los tensioactivos aniónicos preferidos son los tensioactivos de tipo sulfato y en particular los alquil éter sulfatos, especialmente los etersulfatos de alcohol C-9-15; etoxilados de alcohol primario C12-15, éster sulfatos C8-C16 y éster sulfatos C10-C14, tales como los estersulfatos de monododecilo. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos aniónicos incluyen sulfatos y sulfonatos, en particular, alquilbencenosulfonatos lineales (LAS), isómeros de LAS, alquilbencenosulfonatos ramificados (BABS), fenilalcanosulfonatos, alfa-olefinsulfonatos (AOS), olefinsulfonatos, alquenosulfonatos, alcano-2,3-diilbis(sulfatos), hidroxialcanosulfonatos y disulfonatos, alquilsulfatos (AS) tales como dodecilsulfato sódico (SDS), sulfatos de alcoholes grasos (FAS), sulfatos de alcoholes primarios (PAS), sulfatos de éteres de alcoholes (AES o AEOS o FES, también conocidos como etoxisulfatos de alcoholes o sulfatos de éteres de alcoholes grasos), alcanosulfonatos secundarios (SAS), sulfonatos de parafina (PS), sulfonatos de ésteres, ésteres de glicerol y ácidos grasos sulfonados, ésteres metílicos de ácidos grasos alfa-sulfonados (alfa-SFMe o SES) incluido el metil-éster sulfonato (MES), ácido alquil- o alquenilsuccínico, ácido dodecenil/tetradecenilsuccínico (DTSA), derivados de tipo ácido graso de aminoácidos, diésteres y monoésteres del ácido sulfosuccínico o sales de ácidos grasos (jabón) y combinaciones de los mismos. Los tensioactivos aniónicos se añaden preferiblemente al detergente en forma de sales. Los cationes adecuados en estas sales son iones de metales alcalinos, tales como sales de sodio, potasio y litio y amonio, por ejemplo sales de (2-hidroxietil)amonio, bis(2-hidroxietil)amonio y tris(2-hidroxietil)amonio.

Los ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos incluyen etoxilatos de alcohol (AE o AEO), propoxilatos de alcohol, alcoholes grasos propoxilados (PFA), ésteres alquílicos de ácidos grasos alcoxilados, tales como ésteres alquílicos de ácidos grasos etoxilados y/o propoxilados, etoxilatos de alquilfenol (APE), etoxilatos de nonilfenol (NPE), alquilpoliglicósidos (APG), aminas alcoxiladas, monoetanolamidas de ácidos grasos (FAM), dietanolamidas de ácidos grasos (FADA), monoetanolamidas de ácidos grasos etoxilados (EFAM), monoetanolamidas de ácidos grasos propoxilados (PFAM), amidas de ácidos grasos polihidroxialquílicos, o derivados de tipo N-acilo N-alquilo de glucosamina (glucamidas, GA, o glucamidas de ácidos grasos, FAGA), así como también productos disponibles con los nombres comerciales SPAN y TWEEN y combinaciones de estos.

Los tensioactivos no iónicos comercialmente disponibles incluyen las gamas Plurafac™, Lutensol™ y Pluronic™ de BASF, la serie Dehypon™ de Cognis y la serie Genapol™ de Clariant.

El aditivo reforzante de la detergencia puede ser de tipo no fosfato tal como citrato preferiblemente como una sal de sodio y/o zeolitas. El aditivo reforzante de la detergencia de fosfonato puede ser cualquiera de los descritos anteriormente.

El aditivo reforzante de la detergencia se selecciona preferiblemente entre fosfatos y aditivos reforzantes de la detergencia de citrato de sodio, carbonato de sodio, silicato de sodio, aluminosilicato de sodio (zeolita) como se ha descrito anteriormente. Los aditivos reforzantes de la detergencia adecuados se han descrito anteriormente e incluyen fosfatos de metales alcalinos o amonio, polifosfatos, fosfonatos, polifosfonatos, carbonatos, bicarbonatos, boratos, polihidroxisulfonatos, poliacetatos, carboxilatos, citratos y policarboxilatos. Los aditivos reforzantes de la detergencia de citrato, p. ej., el ácido cítrico y las sales solubles del mismo (particularmente la sal sódica), son aditivos reforzantes de la detergencia de policarboxilato. El aditivo reforzante de la detergencia se añade preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0-65 % en peso, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en peso, tal como de 5 a 40 % en peso, tal como de 10 a 40 % en peso, tal como de 10 a 30 % en peso, tal como de 15 a 20 % en peso o tal como de 20 a 40 % en peso. El aditivo reforzante de la

detergencia puede ser un aditivo reforzante de la detergencia de fosfonato que incluye ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico (HEDP), ácido etilendiaminatetrametilenfosfónico (EDTMPA), ácido dietilentriaminapentakismetilenfosfónico (DTMPA o DTPMPA), ácido dietipentriaminapentametilenfosfónico (DTPMP), ácido aminotrismetilenfosfónico (ATMP), ácido 2-fosfonobutano-1,2,4-tricarboxílico (PBTC) y ácido hexametilendiaminatetrametilenfosfónico (HDTMP). Los fosfonatos preferidos incluyen ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico (HEDP) y/o ácido dietilentriaminapentakismetilenfosfónico (DTPMPA o DTPMPA). El fosfonato se añade preferiblemente en una cantidad de aproximadamente un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso, preferiblemente de 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso, más preferiblemente de 0,5 % a 3 % en peso de la composición.

La composición granulada también puede estar exenta de fosfato, en ese caso, los aditivos reforzantes de la detergencia preferidos incluyen citrato y/o ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA) y/o ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y/o sales de los mismos.

Algunos aspectos de la invención se refieren a una composición granulada que comprende:

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por gramo de composición, y opcionalmente

b) de 0 % a 30 % en peso de al menos un tensioactivo en donde el tensioactivo es LAS, AEOS y/o SLES, y opcionalmente

c) de 0 % a 50 % en peso de al menos un aditivo reforzante de la detergencia seleccionado de citrato y/o ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA) y/o ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y/o sales de los mismos.

Algunos aspectos de la invención se refieren a una composición granulada que comprende:

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por gramo de composición, y opcionalmente

b) de 0 % a 30 % en peso de al menos un tensioactivo en donde el al menos un tensioactivo es LAS, AEOS y/o SLES, y opcionalmente

c) de 0 % a 50 % en peso de al menos un aditivo reforzante de la detergencia seleccionado de HEDP, DTMPA o DTPMPA.

El detergente puede contener 0-30 % en peso, tal como de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de un sistema blanqueador. Se puede utilizar cualquier sistema blanqueador que comprende componentes conocidos en la técnica para usar en detergentes de limpieza. Los componentes del sistemas blanqueadores adecuados incluyen fuentes de peróxido de hidrógeno; fuentes de perácidos; y catalizadores o reforzadores del blanqueador.

Fuentes de peróxido de hidrógeno: Las fuentes de peróxido de hidrógeno adecuadas son persales inorgánicas, incluidas sales de metales alcalinos tales como percarbonato de sodio y perboratos de sodio (generalmente monohidrato o tetrahidrato) y peróxido de hidrógeno-urea (1/1).

Fuentes de perácidos: Los perácidos se pueden (a) incorporar directamente como perácidos preformados o (b) formarse *in situ* en la solución de lavado a partir de peróxido de hidrógeno y un activador del blanqueador (perhidrólisis) o (c) formarse *in situ* en la solución de lavado a partir de peróxido de hidrógeno y una perhidrolasa y un sustrato adecuado para este último, p. ej., un éster.

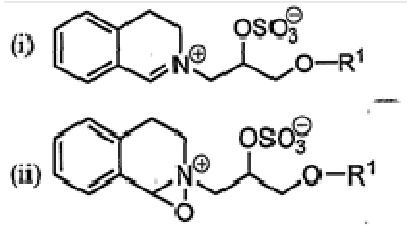
a) los perácidos preformados adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, ácidos peroxicarboxílicos tales como ácido peroxibenzoico y sus derivados sustituidos con anillo, ácido peroxi-α-naftoico, ácido peroxiftálico, ácido peroxiláurico, ácido peroxiesteárico, ácido ε-ftalimidoperxicaproico [ácido ftalimidperoxihexanoico (PAP)] y ácido o-carboxibenzamidoperoxicaproico; ácidos diperoxidicarboxílicos alifáticos y aromáticos tales como ácido diperoxidodecanodioico, ácido diperoxiazelaico, ácido diperoxisebácico, ácido diperoxibrasílico, ácido 2-decildiperoxibutanodioico y ácidos diperoxiftálico, diperoxiisoftálico y diperoxitereftálico; ácidos perimídicos; ácido peroximonosulfúrico; ácido peroxidisulfúrico; ácido peroxifosfórico; ácido peroxisilícico; y mezclas de dichos compuestos. Se entiende que los perácidos mencionados pueden, en algunos casos, añadirse mejor como sales adecuadas, tales como sales de metales alcalinos (p. ej., Oxone®) o sales de metales alcalinotérreos.

b) Los catalizadores del blanqueador adecuados incluyen los que pertenecen a la clase de ésteres, amidas, imidas, nitrilos o anhídridos y, cuando corresponda, sales de los mismos. Ejemplos adecuados son tetraacetiletilendiamina (TAED), 4-[(3,5,5-trimetilhexanoil)oxi]benceno-1-sulfonato de sodio (ISONOBS), 4-(dodecanoiloxi)benceno-1-sulfonato de sodio (LOBS), 4-(decanoiloxi)benceno-1-sulfonato de sodio, ácido 4-(decanoiloxi)benzoico (DOBA), 4-(nonanoiloxi)benceno-1-sulfonato de sodio (NOBS) y/o los descritos en el documento WO98/17767. Una familia especial de activadores del blanqueador de interés se describe en el documento EP624154 y de esta familia el activador especialmente preferido es el acetil trietilcitrato (ATC). El ATC o un triglicérido de cadena corta como triacetina tienen la ventaja de que son ecológicos. Además, el acetil trietilcitrato y la triacetina presentan una buena estabilidad

hidrolítica en el producto durante el almacenamiento y son eficaces activadores del blanqueador. Finalmente, el ATC es multifuncional, ya que el citrato liberado en la reacción de perhidrólisis puede funcionar como aditivo reforzante de la detergencia.

Catalizadores de blanqueo y reforzadores: El sistema blanqueador también puede incluir un catalizador del blanqueador o un reforzador. Algunos ejemplos no limitantes de catalizadores del blanqueador que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen oxalato de manganeso, acetato de manganeso, manganeso-colágeno, catalizadores de cobalto-amina y catalizadores de manganeso triazaciclononano (MnTACN); particularmente preferidos son los complejos de manganeso con 1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclononano (Me3-TACN) o 1,2,4,7-tetrametil-1,4,7-triazaciclononano (Me4-TACN), en particular Me3-TACN, tal como el complejo dinuclear de manganeso [(Me3-TACN) Mn(O)3Mn(Me3-TACN)](PF6)2, y [2,2',2"-nitriltris(etano-1,2-diilazanililiden-κN-metanilideno) trifenato-κ3O]manganeso (III). Los catalizadores del blanqueador también pueden ser otros compuestos metálicos, tales como complejos de hierro o cobalto.

En algunos aspectos, cuando se incluye una fuente de un perácido, se puede usar un catalizador del blanqueador orgánico o un reforzador del blanqueador que tiene una de las siguientes fórmulas:



(iii) y mezclas de las mismas; en donde cada R1 es independientemente un grupo alquilo ramificado que contiene de 9 a 24 carbonos o un grupo alquilo lineal que contiene de 11 a 24 carbonos, preferiblemente cada R1 es independientemente un grupo alquilo ramificado que contiene de 9 a 18 carbonos o un grupo alquilo lineal que contiene de 11 a 18 carbonos, más preferiblemente cada R1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2-propilheptilo, 2-butirilo, 2-pentilnonilo, 2-hexildecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, isononilo, isodecilo, isotridecilo e isopentadecilo.

Otros sistemas blanqueadores ilustrativos se describen, p. ej., en los documentos WO 2007/087258, WO 2007/087244, WO 2007/087259, EP 1867708 (Vitamina K) y WO 2007/087242. Los fotoblanqueadores adecuados pueden ser, por ejemplo, sulfonato de cinc o ftalocianinas de aluminio.

Según algunos aspectos y cualquiera de los aspectos anteriores, la invención también se refiere a una composición de limpieza que comprende;

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por gramo de composición, opcionalmente

b) 10-50 % en peso de aditivo reforzante de la detergencia y opcionalmente

c) al menos un componente blanqueador, en donde el blanqueador es preferiblemente un peróxido y el catalizador del blanqueador es un compuesto de manganeso.

El blanqueador liberador de oxígeno es preferiblemente percarbonato y el catalizador de manganeso preferiblemente 1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclononano o acetato tetrahidratado de manganeso(III)

Según algunos aspectos y cualquiera de los aspectos anteriores, la invención también se refiere a una composición de limpieza que comprende;

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por gramo de composición, opcionalmente

b) 10-50 % en peso de aditivo reforzante de la detergencia seleccionado de ácido cítrico, ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA) y/o ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y mezclas de los mismos, y opcionalmente

c) al menos un componente blanqueador, en donde el blanqueador es un blanqueador liberador de oxígeno y el catalizador del blanqueador es un compuesto de manganeso.

El blanqueador liberador de oxígeno es preferiblemente percarbonato y el catalizador de manganeso preferiblemente 1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclononano o acetato tetrrahidratado de manganeso(II).

Según algunos aspectos y cualquiera de los aspectos anteriores, la invención también se refiere a una composición detergente que comprende;

a) al menos 0,00001, p. ej., 0,005 mg de variante de ADNasa por gramo de composición, opcionalmente

b) 10-50 % en peso de aditivo reforzante de la detergencia seleccionado de ácido cítrico, ácido metilglicina-N,N-diacético (MGDA) y/o ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y mezclas de los mismos, y opcionalmente

c) 0,1-40 % en peso, preferiblemente de 0,5-30 % en peso, de componentes blanqueadores, en donde los componentes blanqueadores son un peróxido, preferiblemente percarbonato y un catalizador del blanqueador que contiene metal preferiblemente 1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclononano o acetato tetrahidratado de manganeso(II) (MnTACN).

La elección de los componentes detergentes puede incluir, para el cuidado textil, la consideración del tipo de textil a limpiar, el tipo y/o grado de suciedad, la temperatura a la que tiene lugar la limpieza y la formulación del producto detergente. Aunque los componentes mencionados a continuación se clasifican por el encabezado general según una funcionalidad particular, esto no debe interpretarse como una limitación, ya que un componente puede comprender funcionalidades adicionales como apreciará el experto en la materia, incluidos los componentes ilustrativos no limitativos mostrados a continuación.

Hidrótropos

La composición detergente puede contener 0-10 % en peso, por ejemplo 0-5 % en peso, tal como aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 5 %, o aproximadamente de 3 % a aproximadamente 5 %, de un hidrótropo. Se puede utilizar cualquier hidrótropo conocido en la técnica para usar en detergentes. Los ejemplos no limitantes de hidrótropos incluyen bencenosulfonato de sodio, p-toluenosulfonato de sodio (STS), xilenosulfonato de sodio (SXS), cumenosulfonato de sodio (SCS), cimenosulfonato de sodio, óxidos de amina, alcoholes y poliglicoléteres, hidroxinafoato de sodio, hidroxinaftalenosulfonato de sodio, etilhexilo sulfato de sodio y combinaciones de los mismos.

Polímeros

La composición detergente puede contener 0-10 % en peso, tal como 0,5-5 %, 2-5 %, 0,5-2 % o 0,2-1 % de un polímero. Se puede utilizar cualquier polímero conocido en la técnica para usar en detergentes. El polímero puede funcionar como coaditivo reforzante de la detergencia como se ha mencionado anteriormente o puede proporcionar antirredeposición, protección de fibra, liberación de suciedad, inhibición de transferencia de colorante, limpieza de grasa y/o propiedades antiespumantes. Algunos polímeros pueden tener más de una de las propiedades mencionadas anteriormente y/o más de uno de los motivos mencionados a continuación. Los polímeros ilustrativos incluyen (carboximetil)celulosa (CMC), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli(etilenglicol) o poli(óxido de etileno) (PEG), poli(etilenimina) etoxilada, carboximetilinulina (CMI) y policarboxilatos tales como PAA, PAA/PMA, poli-ácido aspártico, y copolímeros de metacrilato de laurilo/ácido acrílico, CMC modificada hidrofóbicamente (HM-CMC) y siliconas, copolímeros de ácido tereftálico y glicoles oligoméricos, copolímeros de poli(etilentereftalato) y poli(oxietentereftalato) (PET-POET), PVP, poli(vinilimidazol) (PVI), poli(vinilpiridina-*N*-óxido) (PVPO o PVPNO) y polivinilpirrolidona-vinilimidazol (PVPVI). Los polímeros ilustrativos adicionales incluyen policarboxilatos sulfonados, óxido de polietileno y óxido de polipropileno (PEO-PPO) y etoxisulfato de dicuaternio. Otros polímeros ilustrativos se describen en, p. ej., el documento WO 2006/130575. También se contemplan sales de los polímeros mencionados anteriormente.

Agente de matizado de tejidos

La composición detergente de la presente invención también puede incluir agentes de matizado de tejidos tales como tintes o pigmentos que, cuando están formulados en composiciones detergentes, pueden depositarse sobre un tejido cuando dicho tejido se pone en contacto con una solución de lavado acuosa que comprende dichas composiciones detergentes y alterando por tanto el tinte de dicho tejido mediante absorción/reflexión de luz visible. Los agentes blanqueantes fluorescentes emiten, al menos, algo de luz visible. En cambio, los agentes de matizado de tejidos alteran el tinte de una superficie puesto que absorben, al menos, una parte del espectro de la luz visible. Los agentes de matizado de tejidos incluyen tintes y conjugados de tinte-arcilla, y pueden también incluir pigmentos. Los tintes adecuados incluyen pequeñas moléculas de tinte y moléculas poliméricas. Los tintes de pequeñas moléculas adecuados incluyen tintes de pequeñas moléculas seleccionados del grupo compuesto por tintes que se encuentran en las clasificaciones de índice de color (C.I.) de Direct Blue, Direct Red, Direct Violet, Acid Blue, Acid Red, Acid Violet, Basic Blue, Basic Violet y Basic Red o mezclas de los mismos, por ejemplo como se describe en los documentos WO 2005/03274, WO 2005/03275, WO 2005/03276 y EP 1876226 (incorporado como referencia en la presente memoria). La composición detergente preferiblemente comprende de aproximadamente 0,00003 % en peso a aproximadamente 0,2 % en peso, de aproximadamente 0,00008 % en peso a aproximadamente 0,05 % en peso o incluso de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 0,04 % en peso de agente de matizado de tejidos. La composición puede comprender de 0,0001 % en peso a 0,2 % en peso de agente de matizado de tejidos, esto puede ser especialmente preferido cuando la composición está en forma de una bolsita de dosis unitaria. Los agentes de matizado adecuados también se describen en, p. ej., el documento WO 2007/087257 y WO 2007/087243.

Enzimas

La composición detergente puede comprender una o más enzimas adicionales tales como una proteasa, lipasa, cutinasa, amilasa, carbohidrasa, celulasa, pectinasa, mananasa, arabinasa, galactanasa, xilanasa, oxidasa, p. ej., una lacasa y/o peroxidasa.

En general, las propiedades de la enzima o enzimas seleccionadas deberán ser compatibles con el detergente seleccionado (es decir, pH óptimo, compatibilidad con otros ingredientes enzimáticos y no enzimático, etc.) y la enzima o enzimas deberán estar presentes en una cantidad eficaz.

Celulasas

Las celulasas adecuadas incluyen las de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen los mutantes modificados químicamente u obtenidos mediante ingeniería de proteínas. Las celulasas adecuadas incluyen celulasas de los géneros *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Humicola*, *Fusarium*, *Thielavia*, *Acremonium*, p. ej., las celulasas fúngicas producidas a partir de *Humicola insolens*, *Myceliophthora thermophila* y *Fusarium oxysporum* descritas en los documentos US 4.435.307, US 5.648.263, US 5.691.178, US 5.776.757 y WO 89/09259.

Las celulasas especialmente adecuadas son las celulasas alcalinas o neutras que tienen ventajas de cuidado del color. Los ejemplos de estas celulasas son las celulasas descritas en EP-0 495 257, EP-0 531 372, WO 96/11262, WO 96/29397, WO 98/08940. Otros ejemplos son variantes de celulasas tales como las descritas en los documentos WO 94/07998, EP 0 531 315, US 5.457.046, US 5.686.593, US 5.763.254, WO 95/24471, WO 98/12307 y WO 99/001544.

Otras celulasas son la enzima endo-beta-1,4-glucanasa que tiene una secuencia de al menos un 97 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la posición 1 a la posición 773 de la Id. de sec. n.º: 2 del documento WO 2002/099091 o una familia 44 xiloglucanasa, que tiene una enzima xiloglucanasa que tiene una secuencia de al menos un 60 % de identidad con las posiciones 40-559 de la Id. de sec. n.º: 2 del documento WO 2001/062903.

Las celulasas comercialmente disponibles incluyen Celluzyme™ y Carezyme™ (Novozymes A/S) Carezyme Premium™ (Novozymes A/S), Celluclean ™ (Novozymes A/S), Celluclean Classic™ (Novozymes A/S), Cellusoft™ (Novozymes A/S), Whitezyme™ (Novozymes A/S), Clazinase™, y Puradax HA™ (Genencor International Inc.) y KAC-500(B)™ (Kao Corporation).

Proteasas

Las proteasas adecuadas incluyen aquellas de origen bacteriano, fúngico, vegetal, vírico o animal p. ej., de origen vegetal o microbiano. Se prefiere las de origen microbiano. Se incluyen los mutantes modificados químicamente u obtenidos mediante ingeniería de proteínas. Puede ser una proteasa alcalina, tal como una serinaproteasa o una metaloproteasa. Una serinaproteasa puede ser por ejemplo de la familia S1, tal como tripsina, o de la familia S8 tal como subtilisina. Una proteasa de las metaloproteasas puede ser, por ejemplo, una termolisina de p. ej., la familia M4 u otra metaloproteasa tal como las de las familias M5, M7 o M8.

El término “subtilasas” se refiere a un subgrupo de serinaproteasas según Siezen y col., Protein Engng. 4 (1991) 719-737 y Siezen y col. Protein Science 6 (1997) 501-523. Las serinaproteasas son un subgrupo de proteasas caracterizado por tener una serina en el sitio activo, que forma un aducto covalente con el sustrato. Las subtilasas pueden dividirse en 6 subdivisiones, es decir, la familia Subtilisina, la familia Termitasa, La familia de la Proteinasa K, la familia de peptidasas Lantibióticas, la familia Kexina y la familia Pirolisina.

Son ejemplos de subtilasas las derivadas de *Bacillus* tales como *Bacillus lentus*, *B. alcalophilus*, *B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *Bacillus pumilus* y *Bacillus gibsonii* descritas en los documentos US7262042 y WO09/021867 y *subtilisin lentus*, *subtilisin Novo*, *subtilisin Carlsberg*, *Bacillus licheniformis*, *subtilisin BPN'*, *subtilisin 309*, *subtilisin 147* y *subtilisin 168* descritas en los documentos WO89/06279 y proteasa PD138 descrita en (documento WO93/18140). Otras proteasas útiles pueden ser las descritas en los documentos WO92/175177, WO01/016285, WO02/026024 y WO02/016547. Los ejemplos de proteasas del tipo tripsina son tripsina (p. ej., de origen porcino o bovino) y la proteasa de *Fusarium* descrita en los documentos WO89/06270, WO94/25583 y WO05/040372 y las proteasas de quimiotripsina derivadas de *Cellulomonas* descritas en los documentos WO05/052161 y WO05/052146.

Una proteasa preferida adicional es la proteasa alcalina de Bacillus lentus DSM 5483, como se describe, por ejemplo, en el documento WO95/23221 y las variantes de la misma que se describen en los documentos WO92/21760, WO95/23221, EP1921147 y EP1921148.

Los ejemplos de metaloproteasas son la metaloproteasa neutra que se describe en el documento WO07/044993 (Genencor Int.) tales como las derivadas de *Bacillus amyloliquefaciens*.

Los ejemplos de proteasas útiles son las variantes descritas en: los documentos WO92/19729, WO96/034946, WO98/20115, WO98/20116, WO99/011768, WO01/44452, WO03/006602, WO04/03186, WO04/041979, WO07/006305, WO11/036263, WO11/036264, especialmente las variantes con sustituciones en una o más de las siguientes posiciones: 3, 4, 9, 15, 24, 27, 42, 55, 59, 60, 66, 74, 85, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 116, 118, 121, 126, 127, 128, 154, 156, 157, 158, 161, 164, 176, 179, 182, 185, 188, 189, 193, 198, 199, 200, 203, 206, 211, 212, 216, 218, 226, 229, 230, 239, 246, 255, 256, 268 y 269 en donde las posiciones correspondientes a las posiciones de la proteasa de *Bacillus Lentus* se muestran en la Id. de sec. n.°: 1 del documento WO 2016/001449. Las variantes de la proteasa más preferidas pueden comprender una o más de las siguientes mutaciones: S3T, V4I, S9R, S9E, A15T, S24G, S24R, K27R, N42R, S55P, G59E, G59D, N60D, N60E, V66A, N74D, N85S, N85R, G96S, G96A, S97G, S97D, S97A, S97SD, S99E, S99D, S99G, S99M, S99N, S99R, S99H, S101A, V102I, V102Y, V102N, S104A, G116V, G116R, H118D, H118N, N120S, S126L, P127Q, S128A, S154D, A156E, G157D, G157P, S158E, Y161A, R164S, Q176E, N179E, S182E, Q185N, A188P, G189E, V193M, N198D, V199I, Y203W, S206G, L211Q, L211D, N212D, N212S, M216S, A226V, K229L, Q230H, Q239R, N246K, N255W, N255D, N255E, L256E, L256D T268A o R269H. Las variantes de proteasa son preferiblemente variantes de la proteasa de *Bacillus lentus* (Savinase®) mostrada en la Id. de sec. n.°: 1 del documento WO 2016/001449 o la proteasa de *Bacillus amylolichenifaciens* (BPN') mostrada en la Id. de sec. n.° 2 del documento WO2016/001449. Las variantes de proteasa tienen preferiblemente al menos un 80 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 o la Id. de sec. n.° 2 del documento WO 2016/001449.

Una variante de proteasa que comprende una sustitución en una o más posiciones correspondientes a las posiciones 171, 173, 175, 179 o 180 de la Id. de sec. n.°: 1 del documento WO2004/067737, en donde dicha variante de proteasa tiene una identidad de secuencia de al menos 75 % pero menos del 100 % al Id. de sec. n.°: 1 del documento WO2004/067737.

Las enzimas proteasas comercialmente disponibles incluyen las comercializadas con los nombres comerciales Alcalase®, Duralase™, Durazym™, Relase®, Relase® Ultra, Savinase®, Savinase® Ultra, Primase®, Polarzyme®, Kannase®, Liquanase®, Liquanase® Ultra, Ovozyme®, Coronase®, Coronase® Ultra, Blaze®, Blaze Evity® 100T, Blaze Evity® 125T, Blaze Evity® 150T, Neutrase®, Everlase® and Esperase® (Novozymes A/S), aquellas comercializados con los nombres comerciales Maxatase®, Maxacal®, Maxapem®, Purafect Ox®, Purafect OxP®, Puramax®, FN2®, FN3®, FN4®, Excellase®, Excellenz P1000™, Excellenz P1250™, Eraser®, Preferenz P100™, Purafect Prime®, Preferenz P110™, Effectenz P1000™, Purafect®™, Effectenz P1050™, Purafect Ox®™, Effectenz P2000™, Purafast®, Properase®, Opticlean® y Optimase® (Danisco/DuPont), Axapem™ (Gist-Brocases N.V.), BLAP (secuencia mostrada en la Figura 29 del documento US5352604) y variantes de las mismas (Henkel AG) y KAP (subtilisina de *Bacillus alcalophilus*) de Kao.

Lipasas y cutinasas

Las lipasas y cutinasas adecuadas incluyen las de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen las enzimas mutantes modificadas químicamente u obtenidas mediante ingeniería de proteínas. Los ejemplos incluyen la lipasa de *Thermomyces*, p. ej. de *T. lanuginosus* (anteriormente denominada *Humicola lanuginosa*) como se describe en los documentos EP 258068 y EP 305216, cutinasa de *Humicola*, p. ej. *H. insolens* (documento WO 96/13580), lipasa de cepas de *Pseudomonas* (algunas de estas ahora renombradas como *Burkholderia*), p. ej. *P. alcaligenes* o *P. pseudoalcaligenes* (documento EP 218272), *P. cepacia* (EP 331376), *P. sp.* cepa SD705 (documentos WO 95/06720 y WO 96/27002), *P. wisconsinensis* (documento WO 96/12012), lipasas tipo GDSL *Streptomyces* (documento WO 10/065455), cutinasa de *Magnaporthe grisea* (documento WO 10/107560), cutinasa de *Pseudomonas mendocina* (documento US 5.389.536), lipasa de *Thermobifida fusca* (documento WO 11/084412), lipasa de *Geobacillus stearothermophilus* (documento WO 11/084417), lipasa de *Bacillus subtilis* (documento WO 11/084599) y lipasa de *Streptomyces griseus* (documento WO 11/150157) y *S. pristinaespiralis* (documento WO 12/137147).

Otros ejemplos son variantes de lipasa tales como las descritas en los documentos EP 407225, WO 92/05249, WO 94/01541, WO 94/25578, WO 95/14783, WO 95/30744, WO 95/35381, WO 95/22615, WO 96/00292, WO 97/04079, WO 97/07202, WO 00/34450, WO 00/60063, WO 01/92502, WO 07/87508 y WO 09/109500.

Entre los productos de lipasa comerciales preferidos figuran Lipolase™, Lipex™; Lipolex™ y Lipoclean™ (Novozymes A/S), Lumafast (originalmente de Genencor) y Lipomax (originalmente de Gist-Brocades).

Otros ejemplos adicionales son lipasas a veces denominadas aciltransferasas o perhidrolasas, p. ej., aciltransferasas con homología con respecto a *Candida antartica* lipasa A (documento WO 10/111143), aciltransferasa de *Mycobacterium smegmatis* (documento WO 05/56782), perhidrolasas de la familia CE 7 (documento WO 09/67279) y variantes de perhidrolasa de *M. smegmatis* en particular la variante S54 V usada en el producto comercial Gentle Power Bleach de Huntsman Textile Effects Pte Ltd (documento WO 10/100028).

Amilasas

Las amilasas adecuadas que pueden usarse junto con las ADNasas de la invención pueden ser una alfa-amilasa o una glucoamilasa y pueden ser de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen los mutantes modificados químicamente u obtenidos mediante ingeniería de proteínas. Las amilasas incluyen, por ejemplo, alfa-amilasas obtenidas a partir de

Bacillus, p. *ej.*, una cepa especial de *Bacillus licheniformis*, descrita más con más detalle en el documento GB 1.296.839.

Las amilasas adecuadas incluyen amilasas que tienen Id. de sec. n.°: 2 en WO 95/10603 o variantes que tienen 90 % de identidad de secuencia con la Id. de sec. n.°: 1 de las mismas. Las variantes preferidas se describen en WO 94/02597, WO 94/18314, WO 97/43424 y Id. de sec. n.° 4 de WO 99/019467, dichas variantes con sustituciones en una o más de las siguientes posiciones: 15, 23, 105, 106, 124, 128, 133, 154, 156, 178, 179, 181, 188, 190, 197, 201, 202, 207, 208, 209, 211, 243, 264, 304, 305, 391, 408 y 444.

Las diferentes amilasas adecuadas incluyen amilasas que tienen Id. de sec. n.°: 6 del documento WO 02/010355 o las variantes de las mismas que tienen 90 % de identidad de secuencia con la Id. de sec. n.°: 6. Las variantes preferidas de Id. de sec. n.°: 6 son las que tienen una deleción en las posiciones 181 y 182 y una sustitución en la posición 193.

Otras amilasas que son adecuadas son las alfa-amilasas híbridas que comprenden los residuos 1-33 de la alfa-amilasa obtenida a partir de *B. amyloliquefaciens* que se muestran en Id. de sec. n.°: 6 de WO 2006/066594 y los residuos 36-483 de la alfa-amilasa de *B. licheniformis* que se muestra en Id. de sec. n.°: 4 de WO 2006/066594 o las variantes que tienen 90 % de identidad de la secuencia con la misma. Las variantes preferidas de esta alfa-amilasa híbrida son aquellas que tienen una sustitución, una deleción o una inserción en una o más de las siguientes posiciones: G48, T49, G107, H156, A181, N190, M197, I201, A209 y Q264. Las variantes más preferidas de la alfa-amilasa híbrida comprenden los restos 1-33 de la alfa-amilasa obtenida de *B. amyloliquefaciens* que se muestra en la Id. de sec. n.°: 6 de WO 2006/066594 y los restos 36-483 de Id. de sec. n.°: 4 son las que tienen las sustituciones:

M197T;

H156Y+A181T+N190F+A209V+Q264S; o

G48A+T49I+G107A+H156Y+A181T+N190F+I201F+A209V+Q264S.

Las amilasas adicionales que son adecuadas son las amilasas que tienen Id. de sec. n.°: 6 del documento WO 99/019467 o las variantes de las mismas que tienen 90 % de identidad de secuencia con la Id. de sec. n.°: 6. Las variantes preferidas de Id. de sec. n.°: 6 son las que tienen una sustitución, una deleción o una inserción en una o más de las siguientes posiciones: R181, G182, H183, G184, N195, I206, E212, E216 y K269. Las amilasas particularmente preferidas son las que tienen una deleción en las posiciones R181 y G182, o las posiciones H183 y G184.

Las amilasas adicionales que se pueden utilizar son las que tienen Id. de sec. n.°: 1, id. de sec. n.°: 3, Id. de sec. n.°: 2 o Id. de sec. n.°: 7 de WO 96/023873 o las variantes de las mismas que tienen 90 % de identidad de la secuencia con Id. de sec. n.°: 1, id. de sec. n.°: 2, Id. de sec. n.°: 3 o Id. de sec. n.°: 7. Las variantes preferidas de Id. de sec. n.°: 1, id. de sec. n.°: 2, Id. de sec. n.°: 3 o Id. de sec. n.°: 7 son las que tienen una sustitución, una deleción o una inserción en una o más de las siguientes posiciones: 140, 181, 182, 183, 184, 195, 206, 212, 243, 260, 269, 304 y 476, utilizando la Id. de sec. n.° 2 del documento WO 96/023873 para la numeración. Las variantes más preferidas son las que tienen una deleción en dos posiciones seleccionadas de 181, 182, 183 y 184, tales como 181 y 182, 182 y 183 o las posiciones 183 y 184. Las variantes de amilasas más preferidas de Id. de sec. n.°: 1, id. de sec. n.°: 2 o Id. de sec. n.°: 7 son aquellas que tienen una deleción en las posiciones 183 y 184 y una sustitución en una o más de las posiciones 140, 195, 206, 243, 260, 304 y 476.

Otras amilasas que se pueden usar son las amilasas que tienen Id. de sec. n.°: 2 de WO 08/153815, Id. de sec. n.°: 10 en WO 01/66712 o las variantes de las mismas que tienen 90 % de identidad de la secuencia con la Id. de sec. n.°: 2 de WO 08/153815 o 90 % de identidad de la secuencia con la Id. de sec. n.°: 10 en WO 01/66712. Las variantes preferidas de Id. de sec. n.°: 10 en WO 01/66712 son las que tienen una sustitución, una deleción o una inserción en una o más de las siguientes posiciones: 176, 177, 178, 179, 190, 201, 207, 211 y 264.

Las amilasas adecuadas adicionales son las amilasas que tienen Id. de sec. n.°: 2 de WO 09/061380 o las variantes que tienen 90 % de identidad de la secuencia con la Id. de sec. n.°: 2 de las mismas. Las variantes preferidas de Id. de sec. n.°: 2 son las que tienen un truncamiento del extremo C-y/o una sustitución, una deleción o una inserción en una o más de las siguientes posiciones: Q87, Q98, S125, N128, T131, T165, K178, R180, S181, T182, G183, M201, F202, N225, S243, N272, N282, Y305, R309, D319, Q320, Q359, K444 y G475. Las variantes más preferidas de Id. de sec. n.°: 2 son las que tienen la sustitución en una o más de las siguientes posiciones: Q87E,R, Q98R, S125A, N128C, T131I, T165I, K178L, T182G, M201L, F202Y, N225E,R, N272E,R, S243Q,A,E,D, Y305R, R309A, Q320R, Q359E, K444E y G475K y/o una deleción en la posición R180 y/o S181 o de T182 y/o G183. Las variantes de amilasas más preferidas de Id. de sec. n.°: 2 son las que tienen las sustituciones:

N128C+K178L+T182G+Y305R+G475K;

N128C+K178L+T182G+F202Y+Y305R+D319T+G475K;

S125A+N128C+K178L+T182G+Y305R+G475K; o

S125A+N128C+T131I+T165I+K178L+T182G+Y305R+G475K, en donde las variantes están truncadas en el extremo C y comprenden además opcionalmente una sustitución en la posición 243 y/o una deleción en la posición 180 y/o la posición 181.

Otras amilasas adecuadas son las alfa-amilasas que tienen Id. de sec. n.º: 12 del documento WO 01/66712 o una variante que tiene al menos 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 12. Las variantes de amilasas preferidas son las que tienen una sustitución, una deleción o una inserción en una o más de las siguientes posiciones de Id. de sec. n.º: 12 en WO01/66712: R28, R118, N174; R181, G182, D183, G184, G186, W189, N195, M202, Y298, N299, K302, S303, N306, R310, N314; R320, H324, E345, Y396, R400, W439, R444, N445, K446, Q449, R458, N471, N484. Las amilasas especialmente preferidas incluyen variantes que tienen una deleción de D183 y G184 y que tienen las sustituciones R118K, N195F, R320K y R458K y una variante que tiene además sustituciones en una o más posiciones seleccionadas del grupo: M9, G149, G182, G186, M202, T257, Y295, N299, M323, E345 y A339, lo más preferido, una variante que tiene adicionalmente sustituciones en todas estas posiciones.

Otras amilasas adecuadas son variantes de alfa-amilasa que comprenden una modificación en una o más posiciones correspondientes a las posiciones 1, 54, 56, 72, 109, 113, 116, 134, 140, 159, 167, 169, 172, 173, 174, 181, 182, 183, 184, 189, 194, 195, 206, 255, 260, 262, 265, 284, 289, 304, 305, 444, 473, 476 o 477 de la Id. de sec. n.º: 1, en donde la variante de alfa-amilasa tiene una identidad de secuencia de al menos 75 % pero menos del 100 % de la Id. de sec. n.º: 13 o la Id. de sec. n.º: 14 del documento WO 2016/180748.

Otros ejemplos son variantes de amilasas tales como las descritas en los documentos WO 2011/098531, WO 2013/001078 y WO 2013/001087.

Las amilasas comercialmente disponibles son Duramyl™, Termamyl™, Fungamyl™, Stainzyme™, Stainzyme Plus™, Natalase™, Liquozyme X y BAN™ (de Novozymes A/S) y Rapidase™, Purastar™/Effectenz™, Powerase y Preferenz S100 (de Genencor International Inc./DuPont).

Peroxidasas/Oxidasas

Una peroxidasa según la invención es una enzima peroxidasa comprendida en la clasificación enzimática EC 1.11.1.7, como establece el Comité de Nomenclatura de la International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) o cualquier fragmento obtenido a partir de la misma, que presenta actividad peroxidasa.

Las peroxidasas adecuadas incluyen las de origen bacteriano o fúngico. Se incluyen los mutantes modificados químicamente u obtenidos mediante ingeniería de proteínas. Los ejemplos de peroxidasas útiles incluyen peroxidasas de *Coprinus*, por ejemplo, de *C. cinereus* (documento EP 179.486) y variantes de las mismas como las descritas en los documentos WO 93/24618, WO 95/10602 y WO 98/15257.

Una peroxidasa según la invención también incluye una enzima haloperoxidasa, tal como cloroperoxidasa, bromoperoxidasa y compuestos que presentan actividad de cloroperoxidasa o bromoperoxidasa. Las haloperoxidasas se clasifican según su especificidad por iones de haluro. Las cloroperoxidasas (E.C. 1.11.1.10) catalizan la formación de hipoclorito a partir de iones de cloruro.

En un aspecto, la haloperoxidasa de la invención es una cloroperoxidasa. Preferiblemente, la haloperoxidasa es una haloperoxidasa de vanadio, es decir, una haloperoxidasa que contiene vanadato. En un método preferido de la presente invención, la haloperoxidasa que contiene vanadato se combina con una fuente de ion cloruro.

Se han aislado haloperoxidasas de muchos hongos diferentes, en particular del grupo de los hongos *Dematiaceous Hyphomycetes*, tales como *Caldariomyces*, por ejemplo, *C. fumago, Alternaria, Curvularia*, por ejemplo, *C. verruculosa* y *C. inaequalis, Drechslera, Ulocladium* y *Botrytis*.

Las haloperoxidasas también se han aislado de bacterias tales como *Pseudomonas*, p. ej., *P. pirrofinia* y *Streptomyces*, p. ej., *S. aureofaciens*.

En un aspecto preferido, la haloperoxidasa se deriva de *Curvularia* sp., en particular, *Curvularia verprucosa* o *Curvularia inaecualis*, tal como *C. inaequalis* CBS 102,42 como se describe en el documento WO 95/27046; o *C. verruculosa* CBS 147.63 o *C. verruculosa* CBS 444.70 como se describe en el documento WO 97/04102; o de *Dreschslera harthari* como se describe en el documento WO 01/79459, *Densephila salina* como se describe en el documento WO 01/79458, *Phaeotrichocones croverarie* como se describe en el documento WO 01/79461, o *Genosisporium* sp. como se describe en el documento WO 01/79460.

Una oxidasa según la invención incluye, en particular, cualquier enzima lacasa comprendida por la clasificación enzimática EC 1.10.3.2, o cualquier fragmento obtenido a partir de la misma que presente actividad de lacasa, o un compuesto que presente una actividad similar, tal como una catecol oxidasa (EC 1.10.3.1), una o-aminofenol oxidasa (EC 1.10.3.4) o una bilirrubina oxidasa (EC 1.3.3.5).

Las enzimas lacasa preferidas son enzimas de origen microbiano. Las enzimas pueden obtenerse de plantas, bacterias u hongos (incluyendo hongos filamentosos y levaduras).

Los ejemplos adecuados de hongos incluyen una lacasa derivable de una cepa de *Bacillus, Neurospora*, por ejemplo, *N. crassa*, *Podospora*, *Botrytis*, *Collybia*, *Fomes*, *Lentinus*, *Pleurotus*, *Trametes*, por ejemplo, *T. villosa* y *T. versicolor*, *Rhizoctonia*, por ejemplo, *R. solani*, *Coprinopsis*, por ejemplo, *C. cinerea*, *C. comatus*, *C. friesii*, y *C. plicatilis*, *Psathyrella*, por ejemplo, *P. condelleana*, *Panaeolus*, por ejemplo, *P. papilionaceus*, *Myceliophthora*, por ejemplo, *M. thermophila*, *Schytalidium*, por ejemplo, *S. thermophilum*, *Polyporus*, por ejemplo, *P. pinsitus*, *Phlebia*, por ejemplo, *P. radiata* (documento WO 92/01046), o *Coriolus*, por ejemplo, *C. hirsutus* (JP 2238885).

Los ejemplos adecuados de bacterias incluyen una lacasa derivable de una cepa de *Bacillus*.

Se prefiere la lacasa obtenida de *Copiinopsis* o *Mycelophthora*; en particular, una lacasa obtenida de *Copiinopsis cinerea*, como se describe en el documento WO 97/08325; o de *Myceliophthora thermophila*, como se describe en el documento WO 95/33836.

La enzima o enzimas detersivas se pueden incluir en una composición detergente añadiendo por separado los aditivos que contienen una o más enzimas, o añadiendo un aditivo combinado que comprende todas estas enzimas. Un aditivo detergente de la invención, es decir, un aditivo separado o un aditivo combinado, se puede formular, por ejemplo, en forma de un granulado, líquido, una suspensión acuosa, etc. Las formulaciones de aditivo detergente preferidas son granulados, en especial granulados sin polvo, líquidos, en particular líquidos estabilizados, o suspensiones acuosas.

Los granulados sin polvo se pueden producir, p. ej., según se describe en US-4.106.991 y en US-4.661.452, y opcionalmente pueden estar revestidos con métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de materiales de recubrimiento cerúleos son productos de poli(óxido de etileno) (polietilenglicol, PEG) que tienen pesos moleculares medios de 1000 a 20000; nonilfenoles etoxilados que tienen 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 que tienen de 15 a 80 unidades de óxido de etileno; alcoholes grasos; ácidos grasos; y monoglicéridos y diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos. Los ejemplos de materiales de recubrimiento filmógenos adecuados para aplicar mediante técnicas de lecho fluidizado se proporcionan en GB-1483591. Las preparaciones de enzima líquida pueden, por ejemplo, estabilizarse por adición de un poliol tal como propilenglicol, un azúcar o alcohol azucarado, ácido láctico o ácido bórico según métodos establecidos. Las enzimas protegidas se pueden preparar según el método descrito en EP-238.216.

Otros materiales

También se puede utilizar cualquier componente detergente conocido en la técnica para usar en la composición de limpieza de la invención. Otros componentes detergentes opcionales incluyen agentes anticorrosión, agentes antiencogimiento, agentes antirredeposición de la suciedad, agentes antiarrugas, bactericidas, aglutinantes, inhibidores de la corrosión, disgregantes/agentes disgregantes, colorantes, estabilizantes enzimáticos (incluidos ácido bórico, boratos, CMC y/o polioles tales como propilenglicol), acondicionadores de tejidos que incluyen arcillas, cargas/auxiliares de procesamiento, agentes blanqueadores fluorescentes/abrillantadores ópticos, reforzadores de espuma, reguladores de la espuma (jabonaduras), perfumes, agentes suspensores de la suciedad, suavizantes, supresores de las jabonaduras, inhibidores del deslustre y agentes absorbentes, ya sea solos o en combinación. Se puede utilizar cualquier ingrediente conocido en la técnica para usar en detergentes. La elección de dichos ingredientes está dentro de las capacidades del experto.

Dispersantes

Las composiciones detergentes de la presente invención pueden también contener dispersantes. En particular, los detergentes en polvo pueden comprender dispersantes. Los materiales orgánicos solubles en agua adecuados incluyen los 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. Los dispersantes adecuados se describen, p. ej., en Powder Detergents, en el volumen de la serie de tensioactivos 71, Marcel Dekker, Inc.

Agentes inhibidores de la transferencia de colorantes

Las composiciones de limpieza de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes inhibidores de la transferencia de colorantes. Los agentes poliméricos inhibidores de la transferencia de colorantes adecuados

incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros de polivinilpirrolidona, polímeros de *N*-óxido de poliamina, copolímeros de *N*-vinilpirrolidona y *N*-vinilimidazol, poliviniloxazolidonas y polivinilimidazoles o mezclas de los mismos. Si está presente en una composición de la invención, el agente inhibidor de la transferencia de colorantes puede estar presente a un nivel de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % o incluso de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, en peso de la composición.

Agente blanqueante fluorescente

La composición detergente también puede contener preferiblemente componentes adicionales que pueden teñir artículos que se limpian, tales como agente blanqueador fluorescente o abrillantadores ópticos. Cuando está presente, el abrillantador está preferiblemente a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %. Cualquier agente blanqueante fluorescente adecuado para usar en una composición detergente para lavado de ropa puede ser usado en la composición de la presente invención. Los agentes blanqueantes fluorescentes usados más habitualmente son los que pertenecen a las clases de los derivados del ácido diaminoestilbensulfónico, derivados de la diarilpirazolina y derivados del bisfenil-diestirilo. Ejemplos del tipo derivados del ácido diaminoestilbensulfónico de los agentes blanqueantes fluorescentes incluyen las sales sódicas de: 4,4'-bis-(2-dietanolamino-4-anilino-s-triazin-6-ilamino)estilbeno-2,2'disulfonato, 4,4'-bis-(2,4-dianilino-s-triazin-6-ilamino)estilbeno-2.2'-disulfonato, 4,4'-bis-(2-anilino-4-(*N*-*N*-2-hidroxi-etilamino)-s-triazin-6-ilamino)estilbeno-2,2'-disulfonato, 4,4'-bis-(4-fenil-1,2,3-triazol-2-il)estilbeno-2,2'-disulfonato y 5-(2-*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol-2-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]bencenosulfonato. Los agentes blanqueantes fluorescentes preferidos son Tinopal DMS y Tinopal CBS comercializados por Ciba-Geigy AG, Basel, Suiza. Tinopal DMS es la sal disódica del 4,4'-bis-(2-morfolino-4-anilino-s-triazin-6-ilamino)estilben-2,2-disulfonato. Tinopal CBS es la sal disódica del de 2,2'-bis-(fenilestirilo)-disulfonato. También se prefieren agentes blanqueadores fluorescentes como Paralhite KX. suministrado por Partivs Minerals and Chemicals, Mumbai, India. Tinopal CBS-X es una sal disódica de 4,4'-bis-(sulfoestirilo)-bifenilfenilo también conocida como Didium distirilbifenil disulfonato disódico. Otros fluorescentes adecuados para usar en la invención incluyen las 1,3-diarilpirazolinas y las 7-alquilaminocumarinas.

Los niveles de abrillantador fluorescente adecuados incluyen niveles inferiores de aproximadamente 0,01, de 0,05, de aproximadamente 0,1 o incluso de aproximadamente 0,2 % en peso, hasta niveles superiores de 0,5 o incluso 0,75 % en peso.

Polímero para la liberación de la suciedad

Las composiciones detergentes también pueden incluir uno o más polímeros para la liberación de la suciedad que ayudan a eliminar las suciedades de tejidos tales como los tejidos basados en algodón y poliéster, en particular la eliminación de las suciedades hidrófobas de tejidos basados en poliéster. Los polímeros para la liberación de la suciedad pueden ser, por ejemplo, polímeros basados en tereftalato no iónico o aniónico, copolímeros de polivinil caprolactama y relacionados, copolímeros de injerto de vinilo, poliéster poliamidas, véase por ejemplo el Capítulo 7 en Powdered Detergents, volumen de la serie Surfactant Science 71, Marcel Dekker, Inc. Otro tipo de polímeros para la liberación de la suciedad son los polímeros limpiadores de grasa alcoxilados anfifílicos que comprenden una estructura de núcleo y una pluralidad de grupos alcoxilato unidos a esa estructura de núcleo. La estructura del núcleo puede comprender una estructura de polialquilenimina o una estructura de polialcanolamina como se describe en detalle en el documento WO 2009/087523 (incorporado aquí como referencia). Además, los copolímeros de injerto aleatorios son polímeros de liberación de suciedad adecuados. Los copolímeros de injerto adecuados se describen con más detalle en los documentos WO 2007/138054, WO 2006/108856 y WO 2006/113314 (incorporados aquí por referencia). Otros polímeros para la liberación de la suciedad son estructuras de polisacárido sustituidas, especialmente estructuras celulósicas sustituidas tales como derivados de celulosa modificados tales como los descritos en los documentos EP 1867808 o WO 2003/040279 (ambos incorporados como referencia en la presente memoria). Los polímeros celulósicos adecuados incluyen celulosa, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, amidas de celulosa y mezclas de los mismos. Los polímeros celulósicos adecuados incluyen celulosa modificada aniónicamente, celulosa modificada no iónicamente, celulosa modificada catiónicamente, celulosa modificada con iones híbridos, y mezclas de los mismos. Los polímeros celulósicos de celulosa incluyen metil celulosa, carboxi metil celulosa, etil celulosa, hidroxilo etil celulosa, hidroxil propil metil celulosa, éster carboximetill celulosa, y mezclas de los mismos.

Agente antirredeposición

Las composiciones detergentes de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes antirredeposición tales como carboximetilcelulosa (CMC), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), polioxietileno y/o polietilenglicol (PEG), homopolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico y ácido maleico y polietileniminas etoxiladas. Los polímeros basados en celulosa descritos en la sección de polímeros para la liberación de la suciedad anteriores también pueden funcionar como agentes antirredeposición.

Modificadores de la reología

Las composiciones detergentes de la presente invención también pueden incluir uno o más modificadores de la reología, estructurantes o espesantes, como distintos agentes reductores de la viscosidad. Los modificadores de la reología se seleccionan del grupo que consiste en materiales cristalinos no poliméricos hidroxifuncionalizados, modificadores de la reología poliméricos que proporcionan propiedades de reducción de la viscosidad por cizallamiento a la matriz líquida acuosa de la composición detergente líquida. La reología y la viscosidad del detergente se pueden modificar y ajustar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se muestra en el documento EP 2169040.

Otros adyuvantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, agentes antiacortamiento, agentes antiarrugas, bactericidas, aglutinantes, portadores, tintes, estabilizantes enzimáticos, suavizantes, rellenos, reguladores de la espuma, hidrótropos, perfumes, pigmentos, supresores de las jabonaduras, disolventes y estructurantes para detergentes líquidos y/o agentes elastizantes de la estructura.

Formulación de productos detergentes

La composición detergente puede estar en cualquier forma conveniente, p. ej., una barra, una pastilla homogénea, una pastilla que tiene dos o más capas, un polvo regular o compacto, un gránulo, una pasta, un gel o un líquido regular, compacto o concentrado.

Formas de la formulación de detergente: Capas (mismas o diferentes fases), bolsas, frente a formas para de dosificación automática para lavadora.

Las bolsas pueden configurarse como compartimentos individuales o multicompartimentos. Puede tener cualquier forma y material que sea adecuado para contener la composiciones, p. ej. sin permitir la liberación de la composición antes de poner en contacto la bolsa con el agua. La bolsa está hecha de película soluble en agua que encierra un volumen interior. Dicho volumen interior puede estar dividido en compartimentos de la bolsa. Las películas preferidas son las de materiales poliméricos, preferiblemente polímeros formados en una película u lámina. Los polímeros, copolímeros o derivados preferidos de los mismos son poliacrilatos seleccionados, y copolímeros de acrilato solubles en agua, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextrina sódica, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, polimetacrilatos, con la máxima preferencia copolímeros de poli(alcohol vinílico) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Preferiblemente, el nivel de polímero en la película, por ejemplo PVA, es de al menos 60 %. El peso molecular promedio preferido será típicamente de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 150.000. Las películas también pueden ser composiciones de mezcla que comprenden mezclas de polímeros hidrolíticamente degradables y solubles en agua tales como poliactida y alcohol polivinílico (conocido con la referencia comercial M8630 y comercializado por Charris Craft In. Prod. De Gary, Ind., EE. UU.) junto con plastificantes como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, sorbitol y mezclas de los mismos. Las bolsas pueden comprender una composición de limpieza para lavado de ropa sólida o componentes de parte y/o una composición de limpieza líquida o componentes de parte separados por la película soluble en agua. El compartimento para los componentes líquidos puede tener una composición diferente que los compartimentos que contienen los sólidos. Ref: (US 2009/0011970 A1)

Los ingredientes detergentes pueden estar separados físicamente entre sí por compartimentos en bolsas solubles en agua o en diferentes capas de pastillas. De este modo, se puede evitar la interacción de almacenamiento negativa entre los componentes. Los diferentes perfiles de disolución de cada uno de los compartimentos también pueden dar lugar a la disolución retardada de componentes seleccionados en la disolución de lavado.

Definición/características de las formas:

Un detergente líquido o de gel, que no está como dosis unitaria, puede ser acuoso, que contiene típicamente al menos 20 % en peso y hasta 95 % de agua, tal como hasta aproximadamente 70 % de agua, hasta aproximadamente 65 % de agua, hasta aproximadamente 55 % de agua, hasta aproximadamente 45 % de agua, hasta aproximadamente 35 % de agua. Otros tipos de líquidos, que incluyen sin limitación, alcanoles, aminas, dioles, éteres y polioles pueden incluirse en un líquido acuoso o gel. Un líquido acuoso o detergente en gel puede contener de 0-30 % de disolvente orgánico.

Un detergente líquido o en gel puede ser no acuoso.

Formulaciones de detergente granulado

Se puede formular un detergente granulado como se describe en los documentos WO 09/092699, EP 1705241, EP 1382668, WO 07/001262, US 6472364, WO 04/074419 o WO 09/102854. Otras formulaciones detergentes útiles se describen en los documentos WO 09/124162, WO 09/124163, WO 09/117340, WO 09/117341, WO 09/117342, WO 09/072069, WO 09/063355, WO 09/132870, WO 09/121757, WO 09/112296, WO 09/112298, WO 09/103822, WO 09/087033, WO 09/050026, WO 09/047125, WO 09/047126, WO 09/047127, WO 09/047128, WO 09/021784, WO 09/010375, WO 09/000605, WO 09/122125, WO 09/095645, WO 09/040544, WO 09/040545, WO 09/024780, WO 09/004295, WO 09/004294, WO 09/121725, WO 09/115391, WO 09/115392, WO 09/074398, WO 09/074403, WO 09/068501, WO 09/065770, WO 09/021813, WO 09/030632 y WO 09/015951.

Los documentos WO 2011025615, WO 2011016958, WO 2011005803, WO 2011005623, WO 2011005730, WO 2011005844, WO 2011005904, WO 2011005630, WO 2011005830, WO 2011005912, WO 2011005905, WO 2011005910, WO 2011005813, WO 2010135238, WO 2010120863, WO 2010108002, WO 2010111365, WO 2010108000, WO 2010107635, WO 2010090915, WO 2010033976, WO 2010033746, WO 2010033747, WO 2010033897, WO 2010033979, WO 2010030540, WO 2010030541, WO 2010030539, WO 2010024467, WO 2010024469, WO 2010024470, WO 2010025161, WO 2010014395, WO 2010044905,

WO 2010145887, WO 2010142503, WO 2010122051, WO 2010102861, WO 2010099997, WO 2010084039, WO 2010076292, WO 2010069742, WO 2010069718, WO 2010069957, WO 2010057784, WO 2010054986, WO 2010018043, WO 2010003783, WO 2010003792,

WO 2011023716, WO 2010142539, WO 2010118959, WO 2010115813, WO 2010105942, WO 2010105961, WO 2010105962, WO 2010094356, WO 2010084203, WO 2010078979, WO 2010072456, WO 2010069905, WO 2010076165, WO 2010072603, WO 2010066486, WO 2010066631, WO 2010066632, WO 2010063689, WO 2010060821, WO 2010049187, WO 2010031607, WO 2010000636.

Formulación de la enzima en cogránulos

La ADNasa puede formularse como un gránulo, por ejemplo, como un cogránulo que combina una o más enzimas. De este modo, cada enzima estará presente en más gránulos, lo que garantiza una distribución más uniforme de enzimas en el detergente. Esto también reduce la segregación física de las diferentes enzimas debido a los diferentes tamaños de partícula. Se describen métodos para producir un cogranulado de múltiples enzimas para la industria de los detergentes en la descripción de IP.com con referencia IPCOM000200739D.

Otro ejemplo de formulación de enzimas mediante el uso de cogranulados se describe en el documento WO 2013/188331, que se refiere a una composición detergente que comprende (a) un cogránulo de múltiples enzimas; (b) menos de 10 en peso de zeolita (base anhidra); y (c) menos de 10 en peso de sal de fosfato (base anhidra), en donde dicho cogránulo de enzima comprende de 10 a 98 % en peso de componente de sumidero de humedad y la composición comprende adicionalmente de 20 a 80 % en peso de componente de sumidero de humedad de detergente.

El documento WO 2013/188331 también se refiere a un método para tratar y/o limpiar una superficie, preferiblemente, una superficie de tejido que comprende las etapas de (i) poner en contacto dicha superficie con la composición detergente según se reivindica y se describe en la presente descripción en solución de lavado acuosa, (ii) aclarar y/o secar la superficie.

Ensayos y composiciones detergentes

Composición de detergente modelo A (líquida)

Ingredientes: 12 % de LAS, 11 % de AEO Biosoft N 25-7 (NI), 7 % de AEOS (SLES), 6 % de MPG (monopropilenglicol), 3 % de etanol, 3 % de TEA, 2,75 % de jabón de cacao, 2,75 % de jabón de soja, 2 % de glicerol, 2 % de hidróxido de sodio, 2 % de citrato de sodio, 1 % de formiato de sodio, 0,2 % de DTMPA y 0,2 % de PCA (todos los porcentajes son porcentajes en peso (% peso)).

Composición de detergente modelo T (polvo)

Ingredientes: 11 % de LAS, 2 % de AS/AOS, 2 % de jabón, 3 % de AEO, 15,15 % de carbonato de sodio, 3 % de silicato de sodio, 18,75 % de zeolita, 0,15 % de quelante, 2 % de citrato de sodio, 1,65 % de copolímero AA/MA, 2,5 % de CMC y 0,5 % de SRP (todos los porcentajes son p/p).

Composición de detergente modelo X (polvo)

Ingredientes: 16,5 % de LAS, 15 % de zeolita, 12 % de disilicato de sodio, 20 % de carbonato de sodio, 1 % de sokalan, 35,5 % de sulfato de sodio (todos los porcentajes son p/p).

Ensayo I: Prueba de actividad ADNasa

La actividad ADNasa se determinó mediante una prueba ADNasa en agar con verde de metilo (BD, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.), que se preparó según el manual del proveedor. En resumen, se disolvieron 21 g de agar en 500 ml de agua y después se esterilizó en autoclave durante 15 min a 121 °C. El agar autoclavado se atemperó a 48 °C en un baño de agua, y se vertieron 20 ml de agar en placas de Petri y se dejó solidificar mediante incubación una noche a temperatura ambiente. En placas de agar solidificado, se añaden 5 µl de soluciones de enzima, y la actividad ADNasa se observa como zonas incoloras alrededor de las soluciones de enzima vertidas.

Ensayo II: Prueba de actividad ADNasa

La actividad ADNasa se determinó utilizando el kit DNaseAlert™ (11-02-01-04, IDT Integrated DNA Technologies) según el manual del proveedor. En resumen, 95 µl de la muestra de ADNasa se mezclaron con 5 µl de sustrato en una placa de microtitulación, y se midió inmediatamente la fluorescencia usando un lector de microtitulación Clariostar de BMG Labtech (excitación 536 nm, emisión 556 nm).

Ensayos A-C

Actividad de muestras purificadas

Antes de analizar las muestras de ADNasa para determinar su estabilidad en el ensayo A, B o C, se analizaron para determinar la actividad según el siguiente procedimiento. Las muestras de ADNasa purificadas se diluyeron a 7,5 ppm en una placa de 96 pocillos usando un tampón de dilución (Tris-HCl 50 mM, pH 7, 0,1 % de Triton X-100) en un manipulador de líquidos de canal Hamilton Nimbus 4. Una curva patrón de ADNasa (p. ej., Id. de sec. n.° 1 o Id. de sec. n.° 28) a 2,5, 5 y 7,5 ppm se preparó en consecuencia.

Se añaden 12 µl de muestra normalizada de ADNasa a 228 µl de Modelo A y la solución se agita durante 90 s A 2000 rpm (2 mm de órbita). Se añaden 10 µl de la muestra a 190 µl de sustrato de ADN (3,3 mg/ml de ADN de esperma de salmón + Tris-HCl 50 mM, pH 7 + MgCl2 5 mM + CaCl2 5 mM) y la placa de 96 pocillos que contenía las muestras y el sustrato de ADN se mezclan a 1500 rpm durante 90 s (2 mm de órbita). La placa se incuba durante 1 h a temperatura ambiente y la actividad ADNasa se mide según el procedimiento: El Hamilton STAR mide la viscosidad de las muestras y, por lo tanto, la actividad ADNasa usando la tecnología de ensayo ViPr como se describe en (documento WO2011/107472 A1) aspirando 100 µl de la solución de ensayo con una punta estándar limpia CORE 300 µl a una velocidad de 50 µl/s. La solución se dispensa de nuevo al pocillo original a 10 µl/s y la medición se repitió 5 veces. Se recogen los datos de presión durante la etapa de aspiración de los 96 pocillos y se toma el valor de presión a 1000 ms después del inicio de la aspiración para calcular la actividad ADNasa en unidades relativas (UR). Las unidades relativas se calculan por división del valor del tampón (blanco; 1000 ms) por el valor de presión (1000 ms) de una muestra de la que se resta 1. Las muestras que muestran actividad inferior a 2,5 ppm en comparación con la curva patrón se ajustan a un nivel de al menos > 10 ppm e inferior a < 20 ppm. Todas las muestras se transfieren por triplicado a una placa de 96 pocillos con una ADNasa de 5 ppm (Id. de sec. n.° 1 o Id. de sec. n.° 28) como referencia.

Ensayo A

La placa de 96 pocillos con las muestras de ADNasa normalizadas y diluciones de ADNasa (Id. de sec. n.° 28) se cargó en el robot Hamilton STAR equipado con un cabezal TADM de 96 canales que permite la medición simultánea de la presión en el espacio superior de cada canal de pipeta individual. Se añaden 12 µl de muestra de ADNasa normalizada a 228 µl de Modelo A con proteasa (136 ppm). La solución se agita durante 90 s a 2000 rpm (2 mm de órbita) y se añaden 80 µl de la solución a dos placas de PCR. La placa A (Tensión) se incuba a 40 °C y la placa B (Referencia) a 4 °C durante 24 h. La placa A y B se transfieren a temperatura ambiente. 190 µl de sustrato de ADN (3,3 mg/ml de ADN de esperma de salmón + Tris-HCl 50 mM, pH 7 + MgCl2 5 mM + CaCl2 5 mM) se añaden a 2 x placas de 96 pocillos. Se añaden 10 µl de muestra de la placa A y la placa B respectivamente a las placas correspondientes que contienen sustrato de ADN. Las muestras y el ADN se mezclan a 1500 rpm durante 90 s (2 mm de órbita) y se incuban durante 1 h a temperatura ambiente. El Hamilton STAR mide la viscosidad usando la tecnología de ensayo ViPr como se describe en (documento WO2011/107472 A1) aspirando 100 µl con una punta estándar limpia CORE 300 µl a una velocidad de 50 µl/s. La solución se dispensa de nuevo al pocillo original a 10 µl/s y la medición se repitió 5 veces. Se recogen los datos de presión durante la etapa de aspiración de los 96 pocillos y se toma el valor de presión a 1000 ms después del inicio de la aspiración para calcular la actividad ADNasa en unidades relativas (UR). Las unidades relativas se calculan por división del valor del tampón (blanco; 1000 ms) por el valor de presión (1000 ms) de una muestra de la que se resta 1. La actividad relativa (RA) se calcula como

$$Actividad\ Residual\ (\%) = \frac{UR_{variante}}{UR_{referencia}} * 100$$

Ensayo B

Las condiciones y la determinación de actividad de las variantes de ADNasa son como se describen en el Ensayo A, excepto que las muestras de ADNasa se expusieron al detergente Modelo A + 0,4 % de K_2SO_3 durante 1 hora a 60 °C. La solución detergente se prepara mezclando el Modelo A (50 g) con 0,2 g de K_2SO_3 durante 1 h con agitación intensa.

Ensayo C

Las condiciones y la determinación de actividad de las variantes de ADNasa son como se describe en el Ensayo A, excepto que las muestras de ADNasa se expusieron al detergente Modelo A en solitario durante 2 horas a 62 °C.

Relación de actividad residual (RAR)

La relación de actividad residual para cada condición se calculó usando una variante estabilizada como referencia. Las variantes se probaron en las 3 condiciones descritas anteriormente y la RAR se calculó usando la siguiente fórmula:

$$Relación\ de\ actividad\ residual\ (RAR) = \frac{RA_{variante}}{RA_{referencia}}$$

Métodos

Los métodos generales de PCR, clonación, nucleótidos de ligadura, etc., son bien conocidos por un experto en la materia y pueden, por ejemplo, encontrarse en "Molecular cloning: A laboratory manual", Sambrook y col. (1989), Cold Spring Harbor lab., Cold Spring Harbor, NY; Ausubel, F. M. y col. (eds.); "Current protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, (1995); Harwood, C. R., y Cutting, S. M. (eds.); "DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes I and II", D.N. Glover ed. (1985); "Oligonucleotide Synthesis", M.J. Gait ed. (1984); "Nucleic Acid Hybridization", B.D. Hames & S.J. Higgins eds (1985); "A Practical Guide To Molecular Cloning", B. Perbal, (1984).

Ejemplos

Ejemplo 1: Construcción de variantes mediante mutagénesis dirigida al sitio

Las variantes dirigidas al sitio se construyeron con ADNasa de *Bacillus cibi* (Id. de sec. n.º: 1), que comprende sustituciones específicas según la invención. Las variantes se realizaron mediante clonación tradicional de fragmentos de ADN (Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª Ed., cold Spring Harbor, 1989) usando PCR junto con oligonucleótidos mutagénicos diseñados apropiadamente que introducen las mutaciones deseadas en la secuencia resultante.

Los oligos mutagénicos se diseñaron correspondientes a la secuencia de ADN que flanquea el sitio o sitios deseados de mutación, separados por los pares de bases de ADN que definen las inserciones/deleciones/sustituciones, y se adquirieron de un proveedor de oligonucleótidos tal como Life Technologies. Para probar las variantes de ADNasa de la invención, el ADN mutado que comprende una variante de la invención se integra en una cepa competente de *B. subtilis* por recombinación homóloga, se fermenta usando protocolos estándar (medios basados en extracto de levadura, 3-4 días, 30 ºC) y se criba en un ensayo de actividad.

Expresión y purificación

Las variantes construidas se sembraron en placas de agar LB suplementado con 6 ug/ml de cloranfenicol y se cultivaron a 37 ºC durante un día. Después del crecimiento, se repicaron las colonias en pocillos individuales de placas de microtitulación estándar de 96 pocillos que contenían 200 ul de caldo TBgy complementado con 6 ug/ml de cloranfenicol y trazas de metales (FeCl3 50 mM, CaCl2 20 mM, MnCl2 10 mM, ZnSO4 10 mM, CuCl2 2 mM y NiCl2 2 mM, (F. William Studier, "Protein production by auto-induction in high-density shaking cultures", Protein Expression and Purification, 41 (2005) 207-234).

La ADNasa de *Bacillus cibi* natural también se inoculó como referencia en cuatro pocillos de cada placa de microtitulación. Las placas de microtitulación se cultivaron durante tres días a 30 ºC con agitación a 220 rpm. Después del crecimiento, los sobrenadantes se cribaron para determinar la actividad residual después de estresarlos durante 20 minutos a 48,5 ºC en presencia de un 96 % (v/v) de Modelo A.

Ejemplo 2: Prueba de variantes de ADNasa para determinar su estabilidad

Cada muestra de sobrenadante se dividió en dos muestras idénticas transfiriendo 10 ul de sobrenadante a dos placas de microtitulación estándar de 96 pocillos, conteniendo cada una 240 ul del Modelo A. Después de agitar durante cinco minutos a 7500 rpm en un agitador de placas de microtitulación, se incubó una placa de microtitulación a temperatura ambiente (21 ºC = condición de referencia) durante 20 min y la otra placa de microtitulación se incubó en un bloque de PCR de 96 pocillos a la temperatura de estrés (48,5 ºC = condición de estrés) también durante 20 min. Ambos conjuntos de muestras (la condición de referencia y la condición estresada) se diluyeron 100 veces en tampón de dilución (Tris 50 mM, HCl, pH 7,5) antes de ensayar la actividad con la solución DNAseAlert substrate™ (Integrated DNA Technologies/Bélgica, n.° de pieza 11-04-02-04, https://www.idtdna.com/pages/products/reagents/nuclease-detection-products).

Ensayo de actividad ADNasa

Para medir la actividad ADNasa, se transfirieron 10 ul de muestra de ADNasa de referencia diluida 100 veces y la muestra de ADNasa estresada a una nueva placa de microtitulación de 384 pocillos y se añadieron 40 ul de solución de ensayo DNAseAlert (TrisHCl 50 mM, pH. 7,5, MnCl2 5 mM, DNAseAlert substrate™ 6 nM). La fluorescencia (excitación 536 nm y emisión 556 nm) se leyó cada 90 segundos durante un total de 30 minutos. A partir de las curvas cinéticas, se determinó la pendiente de la muestra de referencia (actividad en condiciones de referencia) y la correspondiente muestra estresada (actividad en condiciones de estrés) mediante regresión lineal. La actividad residual (RA) para cada variante de ADNasa y la ADNasa de referencia (Id. de sec. n.° 1) se calculó como:

pendiente (muestra estresada)/pendiente (muestra de referencia).

Factor de mejora de la semivida

El factor de mejora de la semivida (HIF) ($T_{1/2}$ en minutos) para las variantes de ADNasa y la ADNasa de referencia (Id. de sec. n.° 1) se calculó como: 20 minutos x LN(0,5)/LN(RA). El HIF para las variantes se calculó como $T_{1/2\ variante}/T_{1/2cadena\ principal}$. Se identificaron la variantes mejoradas como variantes que tienen un factor de mejora de la semivida HIF mayor que 1,0 (referencia HIF (Id. de sec. n.°: 1) = 1,0).

Tabla 1 Factor de mejora de la semivida para *Bacillus cibi* (Id. de sec. n.°: 1) - Variantes de ADNasa

Mutación A	Mutación B	HIF A+B
T1I	T22P	4,21
T1I	S39P	3,15
T1I	S42G	3,31
T1I	S57W	5,34
T1I	S59V	2,90
T1I	V76L	4,02
T1I	S116D	3,04
T1I	T127V	3,79
T1I	S167L	2,93
T1I	G175D	4,66
T22P	S42G	2,60
T22P	V76L	3,42
T22P	S116D	3,18
T22P	T127V	3,97
T22P	A147H	4,06
T22P	G175D	2,74
S25P	S39P	1,62
S25P	S42G	1,81
S25P	S59V	1,62
S25P	V76L	1,88
S25P	S116D	1,85
S25P	T127V	1,91
S25P	S167L	1,78
S39P	S42G	2,06
S39P	S57W	4,28
S39P	S59V	1,55
S39P	V76L	2,45
S39P	S116D	1,82
S39P	T127V	2,23
S39P	S144P	1,41
S39P	A147H	5,06
S39P	S167L	2,18
S42G	S57W	6,78
S42G	S59V	1,91

S42G	V76L	2,57
S42G	S116D	2,15
S42G	T127V	2,87
S42G	S144P	1,65
S42G	A147H	5,39
S42G	S167L	2,16
S42G	G175D	3,24
S57W	S59V	4,72
S57W	S116D	5,11
S57W	T127V	7,51
S57W	A147H	8,78
S59V	V76L	2,11
S59V	S116D	2,08
S59V	A147H	3,85
S59V	S167L	1,71
S59V	G175D	2,05
V76L	S116D	2,18
V76L	T127V	3,04
V76L	S144P	2,08
V76L	A147H	4,55
V76L	S167L	2,21
V76L	G175D	2,98
S116D	T127V	1,91
S116D	S144P	2,12
S116D	A147H	5,17
S116D	S167L	2,00
S116D	G175D	2,31
T127V	S144P	2,44
T127V	A147H	7,02
T127V	S167L	2,40
T127V	G175D	2,87
S144P	A147H	4,09
S144P	S167L	1,89
S167L	G175D	2,38

Ejemplo 3: Relación de actividad relativa de variantes de ADNasa con respecto a la muestra de referencia en detergente (Ensayo C)

Condiciones del ensayo: Las variantes de ADNasa se estresaron durante 2 horas a 62 °C en un detergente modelo y se compararon con la muestra de referencia (Id. de sec. n.°: 28)

Tabla 2

Mutaciones relativas a *B. cibi* (Id. de sec. n.°: 1)	Detergente RAR (Ensayo C)
Variante de ADNasa (Id. de sec. n.°: 28)	1,00
T1I S13Y T22P S27K S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,15
T1I S13Y T22P S27R S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,63
T1I S13Y T22P S27L L33R S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,37
T1I S13Y T22P S27L L33V S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,47

T1I S13Y T22P S27L L33Y S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,58
T1I S13Y T22P S27L S39C S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,62
T1I S13Y T22P S27L S39P D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,30
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,48
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D S144P A147H S167L G175D	1,27
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V A147H S167L G175D	1,96
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G175D	1,35
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L	2,02
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P S167L G175D	1,21
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,07
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,15
T1I S13Y T22P S27L S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,55
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,14
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V T65M V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,19
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V T65R V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,77
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V Q140V S144P A147H S167L G175D	1,20
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162C S167L G175D	1,10
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,28
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162E S167L G175D	1,19
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	1,78
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L S101N Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,85
T1I S13Y T22P S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,03
T1I S9I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,18
T1I T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,94
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,34
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,30
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59D V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,73
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59E V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,98
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59G V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,73
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,12
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147K S167L G175D	1,49
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147R S167L G175D	1,82

T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57Y S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,12
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,88
T1I S13Y T22P S27L S39P S42H D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,46
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,22
T1I S13Y T22P S27V S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,09
T1V S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,42
T1I K8R S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,42
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,73
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L	1,18
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,41
T1I S13Y T22P S25P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,63
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,60
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,84
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,05
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,92
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,94
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,96
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,90
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,15
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,22
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,00
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,17
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162E S167L G175D	2,32
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V T138D S144P A147H S167L G175D	1,95
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,30
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,75
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,45
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,88
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,19
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,62
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42C S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,31
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,70

T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,74
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H Q166D S167L G175D	1,88
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L N178D	1,26
T1I S13Y T22P S25P S27R S39P S42G S57W S59V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,30
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,77
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,08
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,64
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,17
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,98
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,25
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,73
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,12
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,31
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,56
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,90
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,46
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,13
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,03
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,77
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,29
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,07
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	1,80
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,81
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,75
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,21
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,14
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,45
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,96
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65L V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,59
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,98
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D N178E	1,31
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65L S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,13

T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65L S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,15
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,63
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,76
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,90
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	1,72
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,09
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,77
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,07
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,03
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,77
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	1,88
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,13
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,05
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	1,85
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,51
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,04
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,83
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,23
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,10
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,01
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,77
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,98
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,93
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	1,79
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,64
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	1,37
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,30
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D S181E	1,88
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,94
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	1,44
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D S181E	2,39
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162E S167L G175D	1,68

Ejemplo 4 Relación de actividad relativa de las variantes de ADNasa en relación con la muestra de referencia en presencia de proteasa (Ensayo A)

Condiciones del ensayo: Las variantes de ADNasa se estresaron durante 24 horas a 40 °C en un detergente modelo (detergente modelo A) con 5 % de proteasa presente. Las variantes se compararon con la muestra de referencia (Id. de sec. n.°: 28).

Tabla 3

Mutaciones relativas a *B. cibi* (Id. de sec. n.°: 1)	Ensayo A de proteasa RAR
Variante de ADNasa (Id. de sec. n.°: 28)	1,00
T1I S13Y T22P S27K S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,94
T1I S13Y T22P S27R S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,81
T1I S13Y T22P S27L D32L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,32
T1I S13Y T22P S27L D32R S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,89
T1I S13Y T22P S27L D32V S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,24
T1I S13Y T22P S27L L33R S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,14
T1I S13Y T22P S27L L33V S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,18
T1I S13Y T22P S27L L33Y S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,25
T1I S13Y T22P S27L S39C S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,43
T1I S13Y T22P S27L S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,24
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V S66R V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,40
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,16
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,34
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V T65R V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,36
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V Q140G S144P A147H S167L G175D	1,26
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V Q140V S144P A147H S167L G175D	1,15
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130Y S144P A147H S167L G175D	1,24
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,17
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H K160V S167L G175D	1,16
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S179L	1,64
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	1,33
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L S101N Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,47
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,48
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,78
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R T127V S144P A147H S167L G175D	1,89

T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L	2,01
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R T127V S144P A147H S167L G175D	1,94
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,13
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,79
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,36
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59D V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,63
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59E V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,74
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59G V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,87
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,74
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,73
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,50
T1I G4K S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,83
T1I K8R S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,57
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,39
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,94
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L N178D	2,34
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L	1,84
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,10
T1I S13Y T22P S25P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,34
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,29
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,32
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,51
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,55
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	4,67
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,81
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,84
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,48
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,57
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,95
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162E S167L G175D	1,99
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V T138D S144P A147H S167L G175D	2,62
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,18

T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106R Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,55
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,34
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H C148A S167L G175D S179L C180A	1,34
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,02
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,83
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,41
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,55
T1I S7G S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,86
T1I S13Y T22P S25P S27L S30P S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R T127V S144P A147H S167L G175D	1,79
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42C S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,75
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,15
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,33
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D N178D	1,74
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D N178E	1,98
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L N178D	1,95
T1I S13Y T22P S25P S27R S39P S42G S57W S59V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,04
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	4,48
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	3,86
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,94
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	4,70
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	4,50
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,78
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,36
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,90
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,43
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,59
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,73
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,91
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,08
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,79
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,17
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,50

T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,37
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,48
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,86
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,28
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	1,90
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,13
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,26
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	4,29
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	2,25
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,23
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,40
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,56
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,90
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,04
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65L V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,96
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,09
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H Q166D S167L G175D	1,66
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D N178E	2,22
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65L S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,17
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65L S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,57
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,69
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,70
T1I S13Y T22P S25P S27R L33R S39P S42G S57W S59V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,19
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,55
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,82
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	3,82
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,35
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	2,12
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,34
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	1,82
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,05
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,61

T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,70
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	4,38
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,39
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	2,46
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,69
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,52
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,63
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,96
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,56
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,38
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,43
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,60
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,34
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,47
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	3,71
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,57
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	2,68
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,01
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D S181E	2,34
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,96
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	2,77
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D S181E	4,14
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162E S167L G175D	3,96

Ejemplo 5 Relación de actividad relativa de las variantes de ADNasa en relación con la muestra de referencia en presencia de sulfito (ensayo B)

Condiciones del ensayo: Las variantes de ADNasa se estresaron durante 1 hora a 60 °C en un detergente modelo que contenía sulfito al 0,4 % (K_2SO_4). Las variantes se compararon con la muestra de referencia con la Id. de sec. n.°: 28.

Tabla 4

Mutaciones relativas a *B. cibi* (Id. de sec. n.°: 1)	Ensayo B de sulfito RAR
Variante de ADNasa (Id. de sec. n.°: 28)	1,00
T1I S13Y T22P S27K S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,10
T1I S13Y T22P S27R S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,09
T1I S13Y S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,98

T1I S13Y T22P S27L L33H S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,45
T1I S13Y T22P S27L L33R S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,02
T1I S13Y T22P S27L L33V S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	8,36
T1I S13Y T22P S27L L33Y S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	7,96
T1I S13Y T22P S27L S39C S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,30
T1I S13Y T22P S27L S39P D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,38
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,40
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D S144P A147H S167L G175D	2,39
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V A147H S167L G175D	4,04
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G175D	3,64
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L	4,34
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P S167L G175D	2,15
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R T127V S144P A147H S167L G175D	2,81
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,97
T1I S13Y T22P S27L S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,70
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,95
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,57
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V T65M V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,52
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V T65R V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	10,27
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	1,33
T1I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H W154Y S167L G175D	1,22
T1I S13Y T22P S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,06
T1I S9I S13Y T22P S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,41
T1I T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,45
T1I S13Y T22P E23G S27L S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V D133N S144P A147H S167L G175D	1,21
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,42
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R T127V S144P A147H S167L G175D	1,46
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L	1,21
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,61
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59D V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,96
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59E V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,93
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59G V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,37
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,17
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147K S167L G175D	2,80

T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147R S167L G175D	3,81
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57Y S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,46
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,29
T1I S13Y T22P S27L S39P S42H D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,78
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,85
T1I S13Y T22P S27V S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,58
T1V S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,37
T1I G4K S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,15
T1I K8R S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,28
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,83
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L N178D	1,25
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L	1,49
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,99
T1I S13Y T22P S25P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,53
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,90
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	5,30
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	5,62
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	4,97
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,74
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,25
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,23
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,92
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,76
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,85
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162E S167L G175D	5,52
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V T138D S144P A147H S167L G175D	5,64
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,94
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	5,19
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,16
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,60
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,86
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,69

T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,52
T1I S7G S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,75
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42C S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,46
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V S68V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,13
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,81
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,84
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H Q166D S167L G175D	3,53
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	5,23
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L N178D	1,39
T1I S13Y T22P S25P S27R S39P S42G S57W S59V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,61
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	2,65
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	4,29
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,03
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	1,91
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	2,40
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,61
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,79
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,96
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,88
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,89
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L S66W V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	5,21
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	5,80
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,00
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,25
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,91
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H Q166D S167L G175D	4,39
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	2,39
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,40
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	5,34
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	2,05
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	6,42
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,75

T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	3,76
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	1,80
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,37
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,16
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	2,58
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,12
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	6,04
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	4,85
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,61
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,28
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65L V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,13
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,04
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H Q166D S167L G175D	1,22
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V S68V V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D N178E	1,31
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65L S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,56
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65L S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,52
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66W V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	1,26
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,14
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	3,19
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,65
T1I S13Y T22P S27K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	2,56
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	5,79
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H S167L G175D	4,69
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65L V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,93
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	4,92
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V T65V V76L S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	4,51
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56I S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	5,80
T1I S13Y T22P S27L S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	5,59
T1I S13Y T22P S27R S39P S42G D56L S57W S59V V76L S106L Q109R S116D T127V S130A S144P A147H G162D S167L G175D	2,24
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,47
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	2,74
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,42

T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,20
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,29
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,92
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,22
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56I S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,33
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65L S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,39
T1I S13Y T22P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	3,46
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,75
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,76
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	3,39
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,82
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	2,23
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D	2,60
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D S181E	2,60
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D	2,82
T1I S13Y T22P S25P S27L S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y S106L Q109R S116D T127V S144P A147H S167L G175D S181E	2,60
T1I S13Y T22P S27K L33K S39P S42G S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162D S167L G175D S181E	3,26
T1I S13Y T22P S25P S27L L33K S39P S42G D56L S57W S59V T65V S66Y V76L T77Y Q109R S116D T127V S144P A147H G162E S167L G175D	3,04

Ejemplo 6: Prueba de variantes de ADNasa para determinar su estabilidad

Cada muestra de sobrenadante se dividió en dos muestras idénticas transfiriendo 10 ul de sobrenadante a dos placas de microtitulación estándar de 96 pocillos, conteniendo cada una 240 ul del Modelo A. Después de agitar durante cinco minutos a 7500 rpm en un agitador de placas de microtitulación, se incubó una placa de microtitulación a temperatura ambiente (21 ℃ = condición de referencia) durante 20 min y la otra placa de microtitulación se incubó en un bloque de PCR de 96 pocillos en las condiciones de estrés (configuración de estrés 1. 49 ℃ – 1140 min y configuración de estrés 2. 60 ℃ – 90 min). Los conjuntos de muestras (la condición de referencia y la condición estresada) se diluyeron 100 veces en tampón de dilución (Tris 50 mM, HCl, pH 7,5) antes de ensayar la actividad usando la solución DNAseAlert substrate™ (Integrated DNA Technologies/Bélgica, n.° de pieza 11-04-02-04, https://www.idtdna.com/pages/products/reagents/nuclease-detection-products).

Ensayo de actividad ADNasa

Para medir la actividad ADNasa, se transfirieron 10 ul de muestra de ADNasa de referencia diluida 100 veces y la muestra de ADNasa estresada a una nueva placa de microtitulación de 384 pocillos y se añadieron 40 ul de solución de ensayo DNAseAlert (TrisHCl 50 mM, pH. 7,5, MnCl2 5 mM, DNAseAlert substrate™ 6 nM). La fluorescencia (excitación 536 nm y emisión 556 nm) se leyó cada 90 segundos durante un total de 30 minutos. A partir de las curvas cinéticas, se determinó la pendiente de la muestra de referencia (actividad en condiciones de referencia) y la correspondiente muestra estresada (actividad en condiciones de estrés) mediante regresión lineal. La actividad residual (RA) para cada variante de ADNasa y la ADNasa de referencia (Id. de sec. n.°: 1) se calculó como: pendiente (muestra estresada)/pendiente (muestra de referencia).

Factor de mejora de la semivida

El factor de mejora de la semivida (HIF) ($T_{1/2}$ en minutos) para las variantes de ADNasa y la ADNasa de referencia (Id. de sec. n.°: 1) se calculó como: 20 minutos x LN(0,5)/LN(RA). El factor de mejora de la semivida (HIF) para las variantes se calculó como $T_{1/2\ variante}/T_{1/2referencia}$. Se identificaron las variantes mejoradas como

variantes que tienen un factor de mejora de la semivida HIF mayor que 1,0 (referencia HIF (Id. de sec. n.°: 1) = 1,0).

Tabla 6 Factor de mejora de la semivida para *Bacillus cibi* (Id. de sec. n.°: 1) variantes de ADNasa

Mutaciones	Cond. estresada 1	Cond. estresada 2
Id. de sec. n.°: 1	1,0	1,0
T1I+K21E+T22P+S25P+S39P+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D	1,6	
T1I+K21E+T22P+S57W+V76L+K107E+T127V+A147H+S167L+G175D	1,7	
T1I+K21E+T22P+S57W+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D	1,7	
T1I+S57W+A147Q	1,8	
T1I+T22P+D45E+D56I+S57W+V76L+A112E+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D	1,8	
T1I+T22P+D56I+S57W+N61E+V76L+A93G+A147H+S167L+G175D	1,8	
T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+A147H+S167L+G175N+N178D	1,9	
T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D	1,9	
T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+K107E+Q109R+A147H+S167L+G175D	1,9	
T1I+T22P+D56I+S57W+S68V+V76L+Q109R+A147H+S167L+G175D	1,9	
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+A93G+A147H+S167L+G175D	2,0	1,5
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+K107E+S116D+A147H+S167L+G175D	2,1	
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+K107E+T127V+A147H+S167L+G175D	2,2	
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109K+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D	2,2	
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109R+S116D+A147H+G162S+S167L+G175D	2,2	
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109R+S116D+A147H+S167L+G175D	2,3	
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+S116D+A147H+Q166D+S167L+G175D	2,3	
T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+T127V+A147H+G162S+S167L+G175D	2,3	
T1I+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147H+S167L+G175D	2,4	
T1I+T22P+S25P+D56I+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D	2,6	
T1I+T22P+S25P+S57W+V76L+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D	2,6	
T1I+T22P+S39A+S57W+N61E+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D	2,7	
T1I+T22P+S39A+S57W+N61E+V76L+Q109R+A147H+S167L+G175D	2,8	
T1I+T22P+S39A+S57W+V76L+A147H+Q166D+S167L+G175D	2,8	
T1I+T22P+S39A+S57W+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D	2,9	
T1I+T22P+S39A+S57W+V76L+Q109R+A147H+Q166D+S167L+G175D	3,0	
T1I+T22P+S39P+D56I+S57W+V76L+A147H+G162S+S167L+G175D	3,1	
T1I+T22P+S39P+D56I+S57W+V76L+K107E+A147H+S167L+G175D	3,3	
T1I+T22P+S39P+D56I+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D	3,6	
T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+S116D+A147H+G162S+S167L+G175D	3,6	
T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+S116D+A147H+Q166D+S167L+G175D	3,9	
T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+T127V+A147H+Q166D+S167L+G175D	3,9	
T1I+T22P+S39P+S57W+V76L+T127V+A147H+S167L+G175D	4,2	
T1I+T22P+S57W+A147H+S167L+G175D	4,2	
T1I+T22P+S57W+N61E+S68V+V76L+A147H+G162Q+S167L+G175D	4,7	
T1I+T22P+S57W+N61E+V76L+Q109R+A147H+Q166D+S167L+G175D	4,9	
T1I+T22P+S57W+N61E+V76L+Q109R+A147H+S167L+T171D+G175D	5,0	
T1I+T22P+S57W+V76K+T104A+T127P+A147H+G162Q+S167L+G175D	5,1	
T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167F+G175D	5,3	
T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L	5,4	
T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L+G175D	6,1	
T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L+G175E	6,7	
T1I+T22P+S57W+V76L+A147H+S167L+T171D+G175D	7,4	
T1I+T22P+S57W+V76L+A93G+A147H+G162Q+S167L+G175D	8,0	
T1I+T22P+S57W+V76L+A93G+A147H+Q166D+S167L+G175D	9,6	
T1I+T22P+S57W+V76L+A93G+A147H+S167L+G175D	9,9	
T1I+T22P+S57W+V76L+K107E+S116D+T127V+A147H+S167L+G175D	10,2	
T1I+T22P+S57W+V76L+Q109R+A147H+Q166D+S167L+T171D+G175D	11,1	

T1I+T22P+S57W+V76L+Q109R+A147H+S167L+T171D+G175D	12,2	
T1L+N16G+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R	14,0	
T1L+N16G+T22P+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M	18,8	
T1L+T22P+D56I+S57Y+A147R+S167M		3,7
T1L+T22P+D56I+S57Y+N61E+S68V+V76L+A147R		4,1
T1L+T22P+D56I+S57Y+N61E+S68V+V76L+A147R+G175E		5,7
T1L+T22P+D56I+S57Y+N61E+S68V+V76L+A147R+S167M		5,1
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R		3,2
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q		5,3
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+G175D		3,8
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+G175E		4,1
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+S167M		5,2
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G175D		6,8
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+S167M+G175E		5,6
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+T171D		4,0
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R		4,4
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M		5,9
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+F78L+A147R		3,8
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+P91L+Q109R+A147R+G175E		3,2
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+Q109R+A147R		4,5
T1L+T22P+D56I+S57Y+S68V+V76L+Q109R+A147R+G175D		4,5
T1L+T22P+S39A+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R		4,7
T1L+T22P+S39A+D56I+S57Y+S68V+V76L+A147R+G175E		6,0
T1L+T22P+S57W+S68V+V76K+A147R		4,0
T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+A147R+G162Q+S167M+G175D		3,8
T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M		3,0
T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+A93G+A147R+S167M+G175E		2,7
T1L+T22P+S57Y+S68V+V76L+Q109R+A147R+S167T		4,0

Ejemplos de detergentes

Ejemplos 1-6. Composiciones detergentes para lavado de ropa granulares escogidas para lavado de ropa a mano o para lavadoras de ropa de carga por la parte superior.

	1 (% en peso)	2 (% en peso)	3 (% en peso)	4 (% en peso)	5 (% en peso)	6 (% en peso)
Alquilbencenosulfonato lineal	20	22	20	15	20	20
Cloruro de dimetilhidroxietilamonio C12-14 cloruro de amonio	0,7	0,2	1	0,6	0,0	0
AE3S	0,9	1	0,9	0,0	0,5	0,9
AE7	0,0	0,0	0,0	1	0,0	3
Tripolifosfato de sodio	5	0,0	4	9	2	0,0
Zeolita A	0,0	1	0,0	1	4	1
Silicato 1.6R (SiO2:Na2O en una relación 1,6:1)	7	5	2	3	3	5
Carbonato sódico	25	20	25	17	18	19
Poliacrilato MW 4500	1	0,6	1	1	1,5	1
Copolímero de injerto aleatorio[1]	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Carboximetilcelulosa	1	0,3	1	1	1	1
Proteasa (Savinase®, 32,89 mg de sustancia activa/g)	0,1	0,1	0,1	0,1		0,1
[5]ADNasa como se define en la presente memoria (mg activos)	4,0	6,0	10,0	2,2	4,4	1,5
Lipasa - Lipex® (18 mg de sustancia activa/g)	0,03	0,07	0,3	0,1	0,07	0,4
[4]Amilasa (mg activo)	3,0	5,0	3,0	2,2	6,0	6,0
Abrillantador fluorescente 1	0,06	0,0	0,06	0,18	0,06	0,06

Abrillantador fluorescente 2	0,1	0,06	0,1	0,0	0,1	0,1
DTPA	0,6	0,8	0,6	0,25	0,6	0,6
MgSO4	1	1	1	0,5	1	1
Percarbonato de sodio	0,0	5,2	0,1	0,0	0,0	0,0
Perborato de sodio monohidratado	4,4	0,0	3,85	2,09	0,78	3,63
NOBS	1,9	0,0	1,66	0,0	0,33	0,75
TAED	0,58	1,2	0,51	0,0	0,015	0,28
Ftalocianina de cinc sulfonatada	0,0030	0,0	0,0012	0,0030	0,0021	0,0
S-ACMC	0,1	0,0	0,0	0,0	0,06	0,0
Direct Violet 9	0,0	0,0	0,0003	0,0005	0,0003	0,0
Acid Blue 29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0003
Sulfato/humedad	Resto					

Ejemplos 7-12. Composiciones detergentes para lavado de ropa granulares escogidas para lavadoras automáticas de carga frontal.

	7 (% en peso)	8 (% en peso)	9 (% en peso)	10 (% en peso)	11 (% en peso)	12 (% en peso)
Alquilbencenosulfonato lineal	8	7,1	7	6,5	7,5	7,5
AE3S	0	4,8	0	5,2	4	4
Alquilsulfato C12-14	1	0	1	0	0	0
AE7	2,2	0	3,2	0	0	0
Cloruro de dimetilhidroxietilamonio C10-12	0,75	0,94	0,98	0,98	0	0
Silicato laminar cristalino (δ-Na2Si2O5)	4,1	0	4,8	0	0	0
Zeolita A	5	0	5	0	2	2
Ácido cítrico	3	5	3	4	2,5	3
Carbonato sódico	15	20	14	20	23	23
Silicato 2R (SiO2:Na2O en una relación 2:1)	0,08	0	0,11	0	0	0
Agente para liberar la suciedad	0,75	0,72	0,71	0,72	0	0
Copolímero de ácido acrílico/ácido maleico	1,1	3,7	1,0	3,7	2,6	3,8
Carboximetilcelulosa	0,15	1,4	0,2	1,4	1	0,5
Proteasa - Purafect® (84 mg de sustancia activa/g)	0,2	0,2	0,3	0,15	0,12	0,13
Lipasa - Lipex® (18,00 mg de sustancia activa/g)	0,05	0,15	0,1	0	0	0
Celulasa - CellucleanTM (15,6 mg de sustancia activa/g)	0	0	0	0	0,1	0,1
[4]Amilasa (mg activo)	4,0	5,0	10	2,2	4,4	1,5
[5]ADNasa como se define en la presente memoria (mg activos)	4,0	5,0	10,0	2,2	8,0	1,5
TAED	3,6	4,0	3,6	4,0	2,2	1,4
Percarbonato	13	13,2	13	13,2	16	14
Sal de sodio del ácido etilendiamin-N,N'-disuccínico, isómero (S,S) (EDDS)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Hidroxietanodifosfonato (HEDP)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
MgSO4	0,42	0,42	0,42	0,42	0,4	0,4
Perfume	0,5	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6
Aglomerado de supresor de las jabonaduras	0,05	0,1	0,05	0,1	0,06	0,05
Jabón	0,45	0,45	0,45	0,45	0	0
Ftalocianina de cinc sulfonada (sustancia activa)	0,0007	0,0012	0,0007	0	0	0
S-ACMC	0,01	0,01	0	0,01	0	0
Direct Violet 9 (sustancia activa)	0	0	0,0001	0,0001	0	0

Sulfato/Agua y Otras sustancias	Resto

* La ADNasa se muestra como mg de sustancia activa enzimática por 100 g de detergente.

Ejemplos 13-18. Composiciones detergentes para lavado de ropa de limpieza intensiva

	13 (% en peso)	14 (% en peso)	15 (% en peso)	16 (% en peso)	17 (% en peso)	18 (% en peso)
Alquil C12-15 etoxi (1,8)sulfato	14,7	11,6		16,31		17,29
Alquilbencenosulfonato C11,8	4,3	11,6	8,3	7,73	11,7	7,73
Sulfato de alquilo ramificado C16-17	1,7	1,29		3,09		3,3
Alquil C12-14 -9-etoxilato	0,9	1,07		1,31		1,31
Óxido de dimetilamina C12	0,6	0,64		1,03		1,03
Ácido cítrico	3,5	0,65	3	0,66	2,27	0,67
Ácido graso C12-18	1,5	2,32	3,6	1,52	0,82	1,52
Borato sódico (Bórax)	2,5	2,46	1,2	2,53		2,53
Alquil C12 -14 etoxi 3 sulfato sódico			2,9		3,9	
Alquilo C14-15 7-etoxilato			4,2		1,9	
Alquil C12-14 -7-etoxilato			1,7		0,5	
Cloruro de Ca dihidratado					0,045	
Formiato de Ca	0,09	0,09		0,09		0,09
Un compuesto: bis((C2H5O)(C2H4O)n)(CH3)-N+-CxH2x-N+-(CH3)-bis((C2H5O)(C2H4O)n); n es de 20 a 30; x es de 3 a 8, opcionalmente sulfatado o sulfonado			1,2		0,66	
Copolímero de injerto al azar[1]		1,46	0,5		0,83	
Polietilenimina etoxilada [2]	1,5	1,29		1,44		1,44
Ácido dietilentriamino pentaacético	0,34	0,64		0,34		0,34
Ácido dietilentriaminapentametilenfosfónico			0,3		0,3	
Ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico					0,18	
Hidrato de la sal disódica del ácido dihidroxibenceno-3,5-disulfónico						0,19
Tinopal AMS-GX		0,06				0,29
Tinopal CBS-X	0,2	0,17		0,29		
Tinopal TAS-X B36					0,091	
Polímero limpiador de grasa alcoxilado anfifílico [3]	1,28	1	0,4	1,93		1,93
CHEC			0,2			
Etanol	2	1,58	1,6	5,4	1,2	3,57
Propilenglicol	3,9	3,59	1,3	4,3		3,8
Dietilenglicol	1,05	1,54		1,15		1,15
Polietilenglicol	0,06	0,04		0,1		0,1
[4]Amilasa (mg activo)	8,0	7,0	2,5	4,0	3,0	1,7
[5]ADNasa (mg activo)	7,0	3,0	2,5	4,0	1,25	10,0
Monoetanolamina	3,05	2,41	0,4	1,26	0,31	1,13
NaOH	2,44	1,8		3,01	3,84	0,24
Sulfonato de cumeno sódico			1		0,95	
Formiato sódico		0,11		0,09	0,2	0,12
Agua, sustancias estéticas (colorantes, perfumes) y componentes minoritarios (enzimas que incluyen lipasa, proteasa, amilasa adicional, cada una a 0,2 % de proteína activa, disolventes, estructurantes)	Resto					

Ejemplos 19-23. Composiciones detergentes para lavado de ropa en dosis unitaria. Dichas formulaciones en dosis unitaria pueden comprender uno o varios compartimentos.

	19 (% en	20 (% en	21 (% en	22 (% en	23 (% en

	peso)	peso)	peso)	peso)	peso)
Ácido alquilbenceno sulfónico	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5
Alquil C12-18 etoxi 3 sulfato	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Alquilo C12-18 7-etoxilato	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0
Ácido cítrico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Ácido graso	14,8	14,8	14,8	14,8	14,8
Amilasa (mg activos)	6	12	8	2	10
Polietilenimina etoxilada[2]	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Proteasa (Purafect Prime®, 40,6 mg de sustancia activa/g)	1,4	2,0	0,9	1,2	0
Celulosa (Celluclean, proteína activa)	0,1	0,2			0,1
[5]ADNasa descrita en la presente descripción (proteína activa)	3,0	2,0	1,0	4,0	2,0
[4]Amilasa (proteína activa)			0,1	0,2	0,1
Ácido hidroxietano difosfónico	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Abrillantador	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
P-diol	15,8	13,8	13,8	13,8	13,8
Glicerol	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
MEA	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
TIPA	-	-	2,0	-	-
TEA	-	2,0	-	-	-
Sulfonato de cumeno	-	-	-	-	2,0
ciclohexildimetanol	-	-	-	2,0	-
Agua	10	10	10	10	10
Estructurante	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
Perfume	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Tampones (monoetanolamina)	Hasta pH 8,0				
Disolventes (1,2-propanodiol, etanol)	Hasta el 100 %				

Ejemplo 24. Composición en dosis unitaria multicompartimental

Se proporcionan a continuación formulaciones detergentes en dosis unitaria multicompartimental de la presente invención. En estos ejemplos, la dosis unitaria tiene tres compartimentos, pero se pueden preparar composiciones similares para dos, cuatro o cinco compartimentos. La película utilizada para encapsular los compartimentos es poli(alcohol vinílico).

Composición base 1	24 (% en peso)
Glicerol (min 99)	5,3
1,2-propanodiol	10,0
Ácido cítrico	0,5
Monoetanolamina	10,0
Sosa cáustica	-
Dequest 2010	1,1
Sulfito potásico	0,2
ADNasa de la presente invención (mg activos)	8,0
Marlipal no iónico C24EO7	20,1
HLAS	24,6
Abrillantador óptico FWA49	0,2
Ácido graso C12-15	16,4
Lutensit Z96 polimérico	2,9
Polietilenimina etoxilada PEI600 E20	1,1
MgCl2	0,2
Disolventes (1,2-propanodiol, etanol)	Hasta el 100 %

Formulaciones multicompartimentales

Composición	1				2		
Compartimento	A	B	C		A	B	C

Volumen de cada compartimento	40 ml	5 ml	5 ml		40 ml	5 ml	5 ml
Material activo en % en peso							
Perfume	1,6	1,6	1,6		1,6	1,6	1,6
Tintes	< 0,01	< 0,01	< 0,01		< 0,01	< 0,01	< 0,01
TiO2	0,1	-	-		-	0,1	-
Sulfito sódico	0,4	0,4	0,4		0,3	0,3	0,3
Acusol 305	1,2				2	-	-
Aceite de ricino hidrogenado	0,14	0,14	0,14		0,14	0,14	0,14
Composición base 1	Añadir hasta 100 %	Añadir hasta 100 %	Añadir hasta 100 %		Añadir hasta 100 %	Añadir hasta 100 %	Añadir hasta 100 %

Ejemplo 25. Composiciones suavizantes de tejidos de la presente invención

	Peso, %			
	Ej. 25	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28
NaHEDP	0,007	0,007	0,007	0,007
Ácido fórmico	0,044	0,044	0,044	-
HCl	-	0,009	0,009	0,009
Conservante[a]	0,022	0,01	0,01	0,01
FSA[b]	7,6	7,6	7,6	7,6
Antiespumante[c]	0,1	0,1	0,1	0,1
Aceite de coco	0,3	0,3	0,3	0,3
Isopropanol	0,78	0,78	0,77	0,77
Perfume encapsulado[d]	0,15	0,15	0,15	0,15
Tinte	0,015	0,015	0,015	0,015
Espesante polimérico catiónico[e]	0,15	0,20	0,28	0,35
[5]ADNasa como se define en la presente memoria (proteína activa)	6,0	2,0	1,0	0,5
Mezcla 50:50 de cloruro de alquildimetilbencilamonio y cloruro de alquildimetiletilbencilamonio[f]	-	-	0,4	-
Ácido succínico	-	-	-	5
Perfume	1,0	1,0	1,0	1,0
Agua desionizada	Resto	Resto	Resto	Resto

Materias primas y notas para los Ejemplos de las composiciones 1-24

Alquilbencenosulfonato lineal que tiene una longitud promedio de cadena de carbono alifático de C11-C18

Cloruro de dimetilhidroxietilamonio C12-18

AE3S es alquil C12-15 etoxi (3) sulfato

AE7 es alcohol etoxilado C12-15, con un grado promedio de etoxilación de 7

AE9 es alcohol etoxilado C12-16, con un grado promedio de etoxilación de 9

HSAS es un alquilsulfato primario de ramificación intermedia con una longitud de cadena de carbono de aproximadamente 16-17 según se describe en US-6.020.303 y US-6.060.443

El poliacrilato PM 4500 es comercializado por BASF

La carboximetilcelulosa es Finnfix® V, comercializada por CPKelco, Arnhem, Países Bajos

CHEC es un polímero de hidroxietilcelulosa modificado catiónicamente.

Los quelantes de fosfonato son, por ejemplo, ácido dietilentetraaminapentaacético (DTPA) hidroxietano difosfonato (HEDP)

Savinase®, Natalase®, Stainzyme®, Lipex®, CellucleanTM, Mannaway® y Whitezyme® son todos productos de Novozymes, Bagsvaerd, Dinamarca.

Purafect®, Purafect Prime® son productos de Genencor International, Palo Alto, California, EE. UU.

El abrillantador fluorescente 1 es Tinopal® AMS, el abrillantador fluorescente 2 es Tinopal® CBS-X, el Direct Violet 9 es Pergasol® Violet BN-Z, NOBS es nonanoiloxibencenosulfonato sódico

TAED es tetraacetiletilendiamina

La S-ACMC es carboximetilcelulosa conjugada con Reactive Blue 19, nombre de producto AZO-CM-CELLULOSE

El agente para liberar la suciedad es Repel-o-tex® PF

El copolímero ácido acrílico/ácido maleico tiene un peso molecular de 70.000 y una relación acrilato:maleato de 70:30

EDDS es una sal sódica del ácido etilendiamina-N,N'-disucínico, isómero (S,S), el supresor de las jabonaduras aglomerado está comercializado por Dow Corning, Midland, Michigan, EE. UU.

HSAS es alquilsulfato de ramificación intermedia

El tinte matizador polimérico Liquitint® Violet CT se comercializa por Milliken, Spartanburg, Carolina del Sur, EE. UU.

[1] El copolímero de injerto aleatorio es un copolímero de poli(óxido de etileno) injertado con acetato de polivinilo que tiene una cadena principal de poli(óxido de etileno) y múltiples cadenas laterales de acetato de polivinilo. El peso molecular de la cadena principal del poli(óxido de etileno) es de aproximadamente 6000 y la relación de peso del poli(óxido de etileno) a acetato de polivinilo es de aproximadamente 40 a 60 y no hay más de 1 punto de injerto por 50 unidades de óxido de etileno.

[2] Polietilenimina (PM = 600) con 20 grupos etoxilados por -NH.

[3]El polímero anfifílico alcoxilado es una polietileneimina (PM 600), preparada a partir de un polímero que se ha derivatizado para contener 24 grupos etoxilados por –NH y 16 grupos propoxilato por –NH.

[4]La amilasa de la presente invención se muestra como mg de sustancia activa enzimática por 100 g de detergente.

[5]La ADNasa en todos estos ejemplos se muestra como mg de enzima activa por 100 g de detergente.

[a]Proxel GXL, solución acuosa de dipropilenglicol al 20 % de 1,2-benzisotiazolin-3-ona, suministrada por Lonza.

[b]Éster del ácido graso de cloruro de N,N-bis (hidroxietil)-N,N-dimetilamonio. El índice de yodo del ácido graso precursor de este material está entre 18 y 22. El material obtenido de Evonik contiene impurezas en forma de ácido graso libre, en forma de monoéster del éster de ácido graso de cloruro de N,N-bis(hidroxietil)-N,N-dimetilamonio y ésteres de ácidos grasos de N,N-bis(hidroxietil)-N-metilamina.

[c]MP10®, suministrado por Dow Corning, actividad 8 %

[d] como se describe en el documento US-8.765.659, expresado como aceite perfumado encapsulado al 100 %

[e] Rheovis® CDE, espesante polimérico catiónico suministrado por BASF

[f] N,N-dimetil octanamida y N,N-dimetil decamida en aproximadamente una relación de peso 55:45, nombre comercial Stepos® M-8-10 de la empresa Stepan Company

No debe entenderse que las dimensiones y los valores descritos en el presente documento estén estrictamente limitados a los valores numéricos exactos mencionados. En vez de eso, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que cada una de tales dimensiones signifique tanto el valor mencionado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como “40 mm” se refiere a “aproximadamente 40 mm”.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> The Procter & Gamble Company

<120> COMPOSICIONES DETERGENTES QUE COMPRENDEN VARIANTES POLIPEPTÍDICAS

<130> CM4904FMZ

<160> 28

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus cibi

<400> 1

Thr Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Ala Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ala Leu Thr Val Lys Thr Glu Gly Ser Met Ser Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Leu Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Ser Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Ser Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Ser Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Thr Phe Thr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Ser Lys Arg Gln Asp Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Thr Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ser
130 135 140

Gly Ala Ala Cys Gly Tyr Ser Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Tyr Lys
145 150 155 160

Trp Gly Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Gly Met
165 170 175

Leu Asn Ser Cys Ser Tyr
180

<210> 2
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus horikoshii

<400> 2

Leu Pro Pro Gly Thr Pro Thr Lys Ser Glu Ala Gln Asn Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Gly Ser Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

```
Leu Phe Pro His Trp Ser Gly Gln Gly Asn Gly Cys Asp Thr Arg Gln
        35                  40                  45

Ile Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Cys Pro Thr
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Ile Val Tyr Ser
65                  70                  75                  80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Gln Arg Arg Ala Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
    130                 135                 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys His Arg
145                 150                 155                 160

Trp Asn Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ser Leu Gln Thr Met
                165                 170                 175

Leu Asn Gly Cys Ala Tyr
            180
```

<210> 3
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus sp-62520

<400> 3

```
Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Glu Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1               5                  10                  15

Ala Leu Thr Val Lys Pro Glu Asp Pro Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
            20                  25                  30

His Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Asn Gly Cys Asn Thr Arg Gln
        35                  40                  45

Ile Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Ala Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Thr Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Ile Val Tyr Ser
65                  70                  75                  80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Lys Arg Arg Ser Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
    130                 135                 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys His Arg
145                 150                 155                 160

Trp Gly Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ser Leu Gln Ser Met
                165                 170                 175
```

Leu Asn Gly Cys Ala Tyr
180

<210> 4
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus horikoshii

<400> 4

Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Glu Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Asp Pro Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

His Phe Pro His Trp Ser Gly Gln Gly Asn Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Ile Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Ile Val Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Val Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Gln Arg Arg Ser Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala

130 135 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys His Arg
145 150 155 160

Trp Asn Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ala Leu Gln Thr Met
165 170 175

Leu Asn Gly Cys Val Tyr
180

<210> 5
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus horikoshii

<400> 5

Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Glu Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Lys Thr Glu Asp Pro Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Leu Phe Pro His Trp Ser Gly Gln Gly Ser Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Ile Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Cys Pro Thr
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Ile Val Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Glu Ile Asp Val Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Gln Arg Arg Ala Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Thr Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
130 135 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys His Arg
145 150 155 160

Trp Asn Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ser Leu Gln Thr Met
165 170 175

Leu Asn Gly Cys Ala Tyr
180

<210> 6
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus sp-16840

<400> 6

Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Glu Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ala Leu Thr Val Lys Ala Glu Asp Pro Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Phe Pro His Trp Asn Ser Gln Gly Asn Gly Cys Asn Thr Arg Gln
35 40 45

```
Leu Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Arg Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Val Val Thr Ser
65                  70                  75                  80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Lys Arg Lys Glu Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
    130                 135                 140

Ala Ala Arg Cys Gly Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Arg
145                 150                 155                 160

Trp Asp Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ser Leu Gln Thr Met
                165                 170                 175

Leu Asn Thr Cys Ser Tyr
            180
```

<210> 7
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus sp-16840

<400> 7

```
Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Gln Ala Gln Ser Gln Leu Asn
```

```
1               5                   10                  15

Ala Leu Thr Val Lys Ala Glu Asp Pro Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asn
            20                  25                  30

Leu Phe Pro His Trp Ser Ser Gln Gly Asn Gly Cys Asn Thr Arg Gln
        35                  40                  45

Leu Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Arg Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Val Val Thr Ser
65                  70                  75                  80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Lys Arg Arg Glu Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Val
    130                 135                 140

Ala Ala Arg Cys Gly Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Arg
145                 150                 155                 160

Trp Asp Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ser Leu Gln Thr Met
                165                 170                 175

Leu Asn Thr Cys Ser Tyr
            180
```

<210> 8
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus sp-62668

<400> 8

Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Glu Ala Gln Ser Gln Leu Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Lys Pro Glu Asp Pro Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

His Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Asn Gly Cys Asn Thr Arg Gln
35 40 45

Ile Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
50 55 60

Thr Thr Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Ile Val Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Ala Glu Gln Arg Arg Asn Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Thr
130 135 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Arg

145 150 155 160

Trp Gly Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ser Leu Gln Ser Met
165 170 175

Leu Asn Gly Cys Ala Tyr
180

<210> 9
<211> 185
<212> PRT
<213> Bacillus sp-13395

<400> 9

Ala Ser Ala Phe Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser
1 5 10 15

Gln Leu Asn Ser Leu Pro Val Lys Ser Glu Gly Ser Met Asn Gly Tyr
20 25 30

Ser Arg Asp Lys Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Asp Gly Cys Asp
35 40 45

Thr Arg Gln Leu Val Leu Lys Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Ser Gly Ser
50 55 60

Cys Pro Val Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ser Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala
85 90 95

Glu Ala Trp Arg Ser Gly Ala Ser Gly Trp Thr Thr Glu Lys Arg Gln
100 105 110

Ser Phe Ala Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala
115 120 125

Ser Val Asn Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro
130 135 140

Pro Arg Ser Gly Ser His Cys Ala Tyr Ala Lys Met Trp Val Asn Thr
145 150 155 160

Lys Tyr Arg Trp Gly Leu His Leu Gln Ser Ala Glu Lys Ser Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Met Leu Asn Ala Cys Ser Tyr
180 185

<210> 10
<211> 185
<212> PRT
<213> Bacillus horneckiae

<400> 10

Ala Ser Ala Phe Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser
1 5 10 15

Gln Leu Asn Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Gly Ser Met Thr Gly Tyr
20 25 30

Ser Arg Asp Lys Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Asp Gly Cys Asp
35 40 45

Thr Arg Gln Leu Val Leu Lys Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Ser Gly Asn
50 55 60

```
Cys Pro Val Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Ile Thr
65                  70                  75                  80

Val Tyr Ser Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala
                85                  90                  95

Glu Ala Trp Arg Ser Gly Ala Ser Gly Trp Thr Thr Glu Lys Arg Gln
            100                 105                 110

Ser Phe Ala Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala
        115                 120                 125

Ser Val Asn Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro
    130                 135                 140

Pro Arg Ser Gly Ser His Cys Ala Tyr Ala Lys Met Trp Val Asn Thr
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Arg Trp Gly Leu His Val Gln Ser Ala Glu Lys Ser Ala Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Met Leu Asn Ala Cys Ser Tyr
            180                 185
```

<210> 11
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus sp-11238

<400> 11

```
Phe Pro Pro Glu Ile Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Asp Ala Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
```

20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Asp Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Met Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Ser Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Ile Thr Val Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Lys Arg Arg Asn Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ser
130 135 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Met Trp Val Asn Thr Lys Tyr Arg
145 150 155 160

Trp Gly Leu His Leu Gln Ser Ala Glu Lys Ser Gly Leu Glu Ser Met
165 170 175

Leu Asn Thr Cys Ser Tyr
180

<210> 12
<211> 182
<212> PRT

<213> Bacillus SP-62451

<400> 12

```
Leu Pro Pro Asp Leu Pro Ser Lys Ser Thr Thr Gln Ala Gln Leu Asn
1               5                  10                  15

Ser Leu Asn Val Lys Asn Glu Glu Ser Met Ser Gly Tyr Ser Arg Glu
            20                  25                  30

Lys Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Asp Gly Cys Asp Thr Arg Gln
        35                  40                  45

Val Ile Leu Lys Arg Asp Ala Asp Asn Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Ile Thr Phe Asn Asp
65                  70                  75                  80

Pro Ser Gln Leu Asp Ile Asp His Val Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Ser Thr Ala Lys Arg Glu Asp Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Ser Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
    130                 135                 140

Gly Ala Asn Cys Ala Tyr Ala Lys Met Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Trp Gly Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Gly Met
```

165 170 175

Leu Asn Ser Cys Ser Tyr
180

<210> 13
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus sp-18318

<400> 13

Phe Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Gly Ser Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Ile Gly Gln Gly Ser Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Leu Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Ser Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Thr Phe Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Val Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Ser Thr Gln Lys Arg Lys Asp Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Ser Asn
115 120 125

```
Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Thr Arg Ser
    130                 135                 140

Gly Ala Ala Cys Gly Tyr Ser Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys His Lys
145                 150                 155                 160

Trp Gly Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Asn Ala Leu Gln Gly Met
                165                 170                 175

Leu Asn Ser Cys Val Tyr
            180
```

<210> 14
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus idriensis

<400> 14

```
Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1               5                   10                  15

Ala Leu Thr Val Gln Thr Glu Gly Ser Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
            20                  25                  30

Lys Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Asn Gly Cys Asp Thr Arg Gln
        35                  40                  45

Val Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Thr Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Thr Leu Tyr Asn
65                  70                  75                  80
```

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Val Val Ala Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Asp Lys Arg Glu Asp Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Thr Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Thr Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ser
130 135 140

Gly Ala Ala Cys Gly Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Tyr Lys
145 150 155 160

Trp Asn Leu Asn Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Ser Met
165 170 175

Leu Asn Ser Cys Ser Tyr
180

<210> 15
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus algicola

<400> 15

Phe Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Glu Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Gln Ser Glu Gly Ser Met Ser Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Ile Gly Gln Gly Asn Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Leu Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asp Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Thr Val Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Met Val Pro Met Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Ser Thr Gln Lys Arg Glu Asp Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Pro His Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Ser Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Lys Pro Thr Arg Tyr
130 135 140

Gly Ala His Cys Gly Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Val
145 150 155 160

Tyr Asp Leu Thr Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Glu Leu Gln Ser Met
165 170 175

Leu Asn Thr Cys Ser Tyr
180

<210> 16
<211> 182
<212> PRT
<213> Muestra ambiental J

<400> 16

```
Leu Pro Pro Asn Ile Pro Ser Lys Ala Asp Ala Leu Thr Lys Leu Asn
1               5                  10                  15

Ala Leu Thr Val Gln Thr Glu Gly Pro Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
            20                  25                  30

Leu Phe Pro His Trp Ser Ser Gln Gly Asn Gly Cys Asn Thr Arg His
        35                  40                  45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Ser Val Val Asp Thr Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Thr Gly Arg Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Leu Val Phe Thr Ser
65                  70                  75                  80

Ala Ser Asp Ile Asp Ile Asp His Val Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Ser Thr Lys Arg Gln Ser Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Thr Ser Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
    130                 135                 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Met Trp Val Glu Thr Lys Ser Arg
145                 150                 155                 160

Trp Gly Leu Thr Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ala Ala Leu Gln Thr Ala
                165                 170                 175
```

Ile Asn Ala Cys Ser Tyr
180

<210> 17
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus vietnamensis

<400> 17

Phe Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ala Leu Thr Val Lys Ser Glu Ser Ser Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Ile Gly Gln Arg Asn Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Leu Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Ser Tyr Ser Gly Ser Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Ser Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Thr Phe Thr Asp
65 70 75 80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Val Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Ala Lys Arg Glu Asp Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Ser Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ser

130 135 140

Gly Ala Ala Cys Gly Tyr Ser Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Tyr Lys
145 150 155 160

Trp Gly Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Gly Met
165 170 175

Leu Asn Ser Cys Ile Tyr
180

<210> 18
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus hwajinpoensis

<400> 18

Ile Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Ala Ala Gln Ser Gln Leu Asp
1 5 10 15

Ser Leu Ala Val Gln Ser Glu Gly Ser Met Ser Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Ile Gly Gln Gly Asn Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Leu Val Leu Gln Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asp Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Phe Asp Gly Val Gln Val Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Ser Tyr Leu Asp Ile Asp His Met Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Ser Thr Gln Lys Arg Glu Asp Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Asp Gly Pro His Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Ser Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Lys Pro Thr Arg Tyr
130 135 140

Ser Ala His Cys Gly Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Val
145 150 155 160

Tyr Asp Leu Asn Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ala Leu Gln Ser Met
165 170 175

Leu Asn Thr Cys Ser Tyr
180

<210> 19
<211> 182
<212> PRT
<213> Paenibacillus mucilaGlnosus

<400> 19

Leu Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Ser Thr Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Thr Ser Gln Gly Gly Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Ser Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Ile Thr Val Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Lys Arg Gln Asn Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Gly Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Ser Asn
115 120 125

Arg Ala Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Lys Pro Thr Arg Ser
130 135 140

Gly Ala His Cys Ala Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Arg
145 150 155 160

Trp Gly Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Ser Met
165 170 175

Leu Asn Thr Cys Ser Tyr
180

<210> 20
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus indicus

<400> 20

Thr Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Thr Gln Leu Asn

```
1               5                   10                  15

Ala Leu Thr Val Lys Thr Glu Gly Ser Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
            20                  25                  30

Leu Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Ser Gly Cys Asp Thr Arg Gln
        35                  40                  45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Ser Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Thr Phe Tyr Asp
65                  70                  75                  80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Ser Lys Arg Gln Asp Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Ser Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Thr Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
    130                 135                 140

Gly Ala Ala Cys Gly Tyr Ser Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Tyr Lys
145                 150                 155                 160

Trp Gly Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Gly Met
                165                 170                 175

Leu Asn Ser Cys Ser Tyr
            180
```

<210> 21
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus marisflavi

<400> 21

Thr Pro Pro Val Thr Pro Ser Lys Ala Thr Ser Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Gly Leu Thr Val Lys Thr Glu Gly Ala Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Ser Ser Gln Gly Gly Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Ser Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Ser Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Lys Phe Thr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Ala Gln Arg Glu Ala Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Ser Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Ser Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
130 135 140

Gly Ala Lys Cys Gly Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Ser Lys

145 150 155 160

Trp Asn Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Gly Met
165 170 175

Leu Asn Ser Cys Val Tyr
180

<210> 22
<211> 184
<212> PRT
<213> Bacillus luciferensis

<400> 22

Ala Ser Leu Pro Pro Gly Ile Pro Ser Leu Ser Thr Ala Gln Ser Gln
1 5 10 15

Leu Asn Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Gly Ser Leu Thr Gly Tyr Ser
20 25 30

Arg Asp Val Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Ser Gly Cys Asp Thr
35 40 45

Arg Gln Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asn Cys
50 55 60

Pro Val Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Thr Val
65 70 75 80

Tyr Ser Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Val Val Pro Leu Ala Glu
85 90 95

Ala Trp Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Glu Lys Arg Gln Asn
100 105 110

```
Phe Ala Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser
        115                 120                 125

Ser Asn Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Thr
    130                 135                 140

Arg Thr Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Met Trp Ile Asn Thr Lys
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Trp Gly Leu His Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ala Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Met Leu Asn Thr Cys Ser Tyr
            180
```

<210> 23
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus marisflavi

<400> 23

```
Thr Pro Pro Val Thr Pro Ser Lys Glu Thr Ser Gln Ser Gln Leu Asn
1               5                   10                  15

Gly Leu Thr Val Lys Thr Glu Gly Ala Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp
            20                  25                  30

Lys Phe Pro His Trp Ser Ser Gln Gly Gly Gly Cys Asp Thr Arg Gln
        35                  40                  45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Ser Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
    50                  55                  60
```

Thr Ser Gly Ser Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Lys Phe Thr His
65 70 75 80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Ala Gln Arg Glu Ala Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Ser Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Ser Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ala
130 135 140

Gly Ala Lys Cys Gly Tyr Ala Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Ser Lys
145 150 155 160

Trp Asn Leu Ser Leu Gln Ser Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Gly Met
165 170 175

Leu Asn Ser Cys Val Tyr
180

<210> 24
<211> 182
<212> PRT
<213> Bacillus sp. SA2-6

<400> 24

Leu Pro Ser Gly Ile Pro Ser Lys Ser Thr Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Lys Ser Glu Gly Ser Met Thr Gly Tyr Ser Arg Asp

20 25 30

Lys Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Gly Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Tyr Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Lys Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Ile Ser Val Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Glu Ile Asp Ile Asp His Val Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Thr Lys Arg Gln Asn Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Asn Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Thr Ala Ser Val Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Tyr
130 135 140

Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Ala Lys Met Trp Ile Asn Thr Lys Tyr Arg
145 150 155 160

Trp Asp Leu Asn Leu Gln Ser Ser Glu Lys Ser Ser Leu Gln Ser Met
165 170 175

Leu Asp Thr Cys Ser Tyr
180

<210> 25
<211> 7
<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Motivo

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Asp (D) o Met (M) o Leu (L)

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Ser (S) o Thr (T)

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Asp (D) o Asn (N)

<400> 25

Xaa Xaa Gly Tyr Ser Arg Xaa
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Motivo

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (3)..(3)
<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 26
Ala Ser Xaa Asn Arg Ser Lys Gly
1 5

<210> 27
<211> 182
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

<400> 27

Ile Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Ala Ala Gln Ser Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ala Leu Thr Val Lys Pro Glu Gly Ser Met Ser Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Leu Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Ser Gly Cys Asp Thr Arg Gln
35 40 45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Trp Tyr Ser Gly Asn Cys Pro Val
50 55 60

Thr Ser Gly Ser Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Leu Thr Phe Thr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
85 90 95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Ser Lys Arg Gln Asp Phe Ala
100 105 110

Asn Asp Leu Ser Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Thr Asn
115 120 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Ser
130 135 140

Gly Ala His Cys Gly Tyr Ser Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Tyr Lys
145 150 155 160

Trp Gly Leu Ser Leu Gln Leu Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Asp Met
165 170 175

Leu Asn Ser Cys Ser Tyr
180

<210> 28
<211> 182
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Aritificial

<400> 28

Ile Pro Pro Gly Thr Pro Ser Lys Ser Ala Ala Gln Tyr Gln Leu Asn
1 5 10 15

Ala Leu Thr Val Lys Pro Glu Gly Ser Met Leu Gly Tyr Ser Arg Asp
20 25 30

Leu Phe Pro His Trp Ile Ser Gln Gly Gly Gly Cys Asp Thr Arg Gln

```
        35                  40                  45

Val Val Leu Lys Arg Asp Ala Asp Trp Tyr Val Gly Asn Cys Pro Val
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Ser Trp Tyr Ser Tyr Tyr Asp Gly Leu Thr Phe Thr Asn
65                  70                  75                  80

Pro Ser Asp Leu Asp Ile Asp His Ile Val Pro Leu Ala Glu Ala Trp
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Ala Ser Ser Trp Thr Thr Ser Lys Arg Arg Asp Phe Ala
            100                 105                 110

Asn Asp Leu Asp Gly Pro Gln Leu Ile Ala Val Ser Ala Ser Val Asn
        115                 120                 125

Arg Ser Lys Gly Asp Gln Asp Pro Ser Thr Trp Gln Pro Pro Arg Pro
    130                 135                 140

Gly Ala His Cys Gly Tyr Ser Lys Trp Trp Ile Ser Thr Lys Tyr Lys
145                 150                 155                 160

Trp Gly Leu Ser Leu Gln Leu Ser Glu Lys Thr Ala Leu Gln Asp Met
                165                 170                 175

Leu Asn Ser Cys Ser Tyr
            180
```

REIVINDICACIONES

1. Una composición detergente que comprende a) una variante de una ADNasa precursora que, en comparación con una ADNasa con Id. de sec. n.°: 1, comprende dos o más sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S42A, S42T, S57W, S57Y, S57F, S59V, S59I, S59L, V76L, V76I, Q109R, S116D, S116E, T127V, T127I, T127L, S144P, A147H, S167L, S167I, S167V, G175D y G175E, en donde la variante comprende T1I, en donde las posiciones corresponden a las posiciones de la Id. de sec. n.°: 1 (numeración según la Id. de sec. n.°: 1), en donde la variante tiene una identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1 o la Id. de sec. n.°: 28 de al menos 90 % y en donde la variante tiene actividad ADNasa y en donde la variante de ADNasa tiene una estabilidad mejorada en comparación con la ADNasa que tiene la secuencia del polipéptido mostrada en la Id. de sec. n.°: 1; y b) un adyuvante, preferiblemente en una cantidad de 0,01 a 99,9 % en peso.

2. Una composición detergente según la reivindicación 1, en donde en la variante de ADNasa, las dos o preferiblemente al menos tres o más mutaciones se seleccionan del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S57W, S59V, V76L, Q109R, S116D, T127V, S144P, A147H, S167L y G175D, en donde las dos o más mutaciones comprenden la mutación T1I, y preferiblemente en donde la variante de ADNasa comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o todas las mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en: T1I, S13Y, T22P, S25P, S27L, S39P, S42G, S57W, S59V, V76L, Q109R, S116D, T127V, S144P, A147H, S167L y G175D, preferiblemente comprendiendo la variante un conjunto de sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en:

a. T1I +T22P +S57W +V76L +A147H +S167L,
b. T1I +T22P +S57W +V76L +A147H +G175D,
c. T1I +T22P +S57W +V76L +S167L+G175D,
d. T1I +T22P +S57W +A147H +S167L+G175D,
e. T1I +T22P +V76L +A147H +S167L+G175D,
f. T1I +S57W +V76L +A147H +S167L+G175D,
g. y
h. T1I +T22P +S57W +V76L +A147H +S167L+G175D.

3. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante comprende uno o ambos motivos [D/M/L][S/T]GYSR[D/N] (Id. de sec. n.°: 25) y/o ASXNRSKG (Id. de sec. n.°: 26).

4. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de ADNasa se selecciona de las variantes que tienen uno de los siguientes conjuntos de sustituciones, usando una numeración comparada con la Id. de sec. n.° 1:

i.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+S144P+A147H+S167L+G175D;

ii.T1I+S13Y+T22P+S27L+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

iii.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

iv.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

v.T1I+T22P+D56I+S57W+V76L+Q109R+S116D+A147H+G162S+S167L+G175N+N178;

vi.T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

vii.T1I+T22P+S25P+S27L+S42G+D56I+S57Y+S59V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+Q166D+S167L+G175D+S181L;

viii.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

ix.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+Q166D+S167L+G175D;

x.T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xi.T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xii.T1I+S13Y+T22P+S27L+L33K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xiii.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27R+S39P+S42G+S57W+S59V+S66W+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xiv.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xv.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+L33K+S39P+S42G+S57W+S59V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xvi.T1I+S13Y+T22P+S25P+S27L+S39P+S42G+S57W+S59V+T65V+S66Y+V76L+T77Y+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xvii.T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

xviii.T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xix.T1I+S13Y+T22P+S27R+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175D;

xx.T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+S106L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+S167L+G175D;

xxi.T1I+S13Y+T22P+S27K+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D;

xxii.T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56L+S57W+S59V+T65L+V76L+Q109R+S116D+T127V+S130A+S144P+A147H+S167L+G175D; y

xxiii.T1I+S13Y+T22P+S27L+S39P+S42G+D56I+S57W+S59V+T65V+V76L+Q109R+S116D+T127V+S144P+A147H+G162D+S167L+G175.

5. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de ADNasa tiene una estabilidad mejorada, medida por tener un factor de mejora, preferiblemente RAR > 1 o HIF > 1, en comparación con la ADNasa que tiene el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 28.

6. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de ADNasa tiene una estabilidad mejorada medida como factor de mejora de la semivida (HIF) de al menos 1,2, o al menos 1,5, en comparación con la ADNasa de referencia con Id. de sec. n.°: 1 o la ADNasa de referencia con Id. de sec. n.°: 28, en donde el HIF se calcula como $T_{1/2ADNasavariante}/T_{1/2referencia}$ y la semivida ($T_{1/2}$ en minutos) para las variantes de ADNasa y la ADNasa de referencia se calcula como: 20 minutos x LN (0,5)/LN(RA) y la actividad residual (RA) para la variante de ADNasa y la ADNasa de referencia se calcula como: pendiente (muestra estresada, 48,5 °C durante 20 min)/pendiente (muestra sin estrés, 21 °C durante 20 min).

7. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de ADNasa tiene al menos una relación de actividad residual (RAR) mejorada, en comparación con la precursora o en comparación con la ADNasa que tiene el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1, en donde la relación de actividad residual (RAR) mejorada es superior a 1 en al menos un ensayo A, B o C, como se define en la descripción.

8. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante tiene al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, pero menos del 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.°: 1.

9. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante comprende además una o más de las sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en: G4N, T5F, T5C, P6V, P6G, S7D, S7T, K8V, S9K, S9Q, S9V, S9L, S9F, S9P, S9R, A10D, A10M, A10I, A10Q, A10V, A10L, A10K, Q12S, Q12V, Q12E, S13D, Q14M, Q14R, N16S, A17C, A17V, A17E, A17T, T19K, T19L, T19S, T19I, T19V, K21E, K21M, G24Y, G28L, Y29W, S30K, S30D, S30H, S30T, D32Q, I38V, I38M, S39A, Q40V, V49R, L51I, K52I, K52H, A55S, D56I, D56L, D56T, Y58A, Y58T, N61D, P63A, T65L, T65I, T65V, T65R, T65K, S68V, S68I, S68W, S68Y, S68H, S68C, S68T, S68L, T77N, T77Y, T77W, T77R, F78I, F78H, F78Y, F78C, T79G, T79R, N80K, S82L, S82E, S82K, S82R, S82H, D83C, D83F, D83L, L92T, A93G, E94N, G99S, S101D, S101A, S102M, S102L, S102V, S102A, S102K, S102T, S102R, T104P, T104A, T105V, T105I, K107L, K107C, K107R, K107H, K107S, K107M, K107E, K107A, K107D, A112S, A125K, S126I, S126E, S126A, S126C, S130E, G132R, D135R, T138Q, W139R, R143E, R143K, G145V, G145E, G145D, G145A, G149S, K152H, K152R, S156C, S156G, S156K, S156R, S156T, S156A, T157S, Y159F, K160V, W161L, W161Y, G162Q, G162D, G162M, G162R, G162A, G162S, G162E, G162L, G162K, G162V, G162H, S164R, S164T, Q166D, S168V, S168E, S168D, S168L, K170S, K170L, K170F, K170R, T171D, T171E, T171A, T171C, A172G, A172S, L173T, L173A, L173V, Q174L, M176H, L177I, N178D, N178E, N178T, N178S, N178A, S179E, S181R, S181E, S181D, S181F, S181H, S181W, S181L, S181M, S181Y, S181Q, S181G, S181A, Y182M, Y182C, Y182K, Y182G, Y182A, Y182S, Y182V, Y182D, Y182Q, Y182F, Y182L, Y182N, Y182I, Y182E, Y182T y Y182W.

10. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende todas las características de la reivindicación 1 y en donde la variante es una variante de una ADNasa precursora seleccionada del grupo de polipéptidos:

a) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 1,
b) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 2,
c) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 3,
d) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 4,
e) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 5,
f) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 6,

g) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 7,
h) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 8,
i) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 9,
j) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 10,
k) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 11,
l) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 12,
m) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 13,

n) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 14,
o) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 15,
p) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 16,
q) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 17,
r) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 18,
s) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 19,
t) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 20,
u) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 21,
v) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 22,
w) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 23 y
x) un polipéptido que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con el polipéptido mostrado en la Id. de sec. n.º: 24.

11. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el adyuvante se selecciona de enzimas adicionales seleccionadas del grupo que comprende proteasas, amilasas, lipasas, cutinasas, celulasas, endoglucanasas, xiloglucanasas, pectinasas, pectina liasas, xantanasas, peroxidasas, haloperoxigenasas, catalasas y mananasas, y mezclas de las mismas, y tensioactivos, preferiblemente comprendiendo el adyuvante de 2 o de 5 a 70 % en peso de tensioactivo, comprendiendo preferiblemente tensioactivo aniónico y/o no iónico, siendo preferiblemente una composición detergente para lavado de ropa o un limpiador de superficies duras o composición para el lavado de vajillas.

12. Una composición detergente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende (i) de 2 a 50 % en peso de compuesto suavizante de tejidos de éster de amonio cuaternario seleccionado preferiblemente de compuestos de la siguiente fórmula:

$$\{R^2_{(4-m)} - N+ - [X - Y - R^1]_m\}\ A-$$

en donde:

m es 1, 2 o 3 con la condición de que el valor de cada m es idéntico;
cada R^1 es independientemente hidrocarbilo o grupo hidrocarbilo ramificado, preferiblemente R^1 es lineal, más preferiblemente R^1 es una cadena de alquilo lineal parcialmente insaturada;
cada R^2 es independientemente un grupo alquilo o hidroxialquilo C_1-C_3, preferiblemente R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, poli(alcoxi C_{2-3}), polietoxi, bencilo;

cada X es independientemente $(CH_2)_n$, CH2-CH(CH_3)- o CH-(CH_3)-CH_2- y
cada n es independientemente 1, 2, 3 o 4, preferiblemente, cada n es 2;
cada Y es independientemente -O-(O)C- o -C(O)-O-;

A- se selecciona independientemente del grupo que consiste de cloruro, sulfato de metilo y sulfato de etilo, preferiblemente A- se selecciona del grupo que consiste de cloruro y sulfato de metilo;

con la condición de que cuando Y es -O-(O)C-, la suma de carbonos en cada R_1 es de 13 a 21, preferiblemente de 13 a 19, siendo preferiblemente una composición de tratamiento para después del lavado, preferiblemente para añadir durante el aclarado.

13. Un método de lavado que comprende (i) poner en contacto un artículo o superficie, preferiblemente una tela, con una solución de lavado acuosa que comprende una variante de ADNasa como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y, preferiblemente, un adyuvante; y (ii) opcionalmente enjuagar y (iii) secar la superficie.