

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020112313, 06.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.09.2017 US 62/555,440

(43) Дата публикации заявки: 08.10.2021 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.04.2020(86) Заявка РСТ:
US 2018/049674 (06.09.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/051033 (14.03.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**РИДЖЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ТЕСЛОВИЧ ДОСТАЛ, Таня (US),
БЭКМЭН, Джошуа (US)**(54) **ВАРИАНТЫ ЧЛЕНА 1 СЕМЕЙСТВА 14 ПЕРЕНОСЧИКОВ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
(SLC14A1) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. кДНК, кодирующая белок члена 1 семейства 14 переносчиков растворенных веществ (SLC14A1), содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичной SEQ ID NO:9, при условии, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует аминокислотную последовательность, которая содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO: 13, или ее комплементарная цепь.

2. кДНК по п.1, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит SEQ ID NO:9.

3. кДНК, кодирующая белок члена 1 семейства 14 переносчиков растворенных веществ (SLC14A1), содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичной SEQ ID NO:10, при условии, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует аминокислотную последовательность, которая содержит

изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO: 14, или ее комплементарная цепь.

4. кДНК по п.3, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит SEQ ID NO:10.

5. Вектор, содержащий кДНК по любому из пп. 1-4.

6. Вектор по п.5, дополнительно содержащий экзогенную донорную последовательность.

7. Вектор по п.5 или 6, отличающийся тем, что указанный вектор содержит плазмиду.

8. Вектор по п.5 или 6, отличающийся тем, что указанный вектор содержит вирус.

9. Композиция, содержащая кДНК по любому из пп. 1-4 и носитель.

10. Композиция, содержащая вектор по любому из пп. 5-8 и носитель.

11. Клетка-хозяин, содержащая кДНК по любому из пп. 1-4.

12. Клетка-хозяин, содержащая вектор по любому из пп. 5-8.

13. Клетка-хозяин по п.11 или 12, отличающаяся тем, что указанная кДНК функционально связана с промотором, активным в клетке-хозяине.

14. Клетка-хозяин по п.13, отличающаяся тем, что указанный промотор представляет собой индуцибельный промотор.

15. Клетка-хозяин по любому из пп. 11-14, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой бактериальную клетку, дрожжевую клетку или клетку насекомого.

16. Клетка-хозяин по любому из пп. 11-14, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего.

17. Выделенный специфический в отношении изменения зонд или праймер, содержащий по меньшей мере приблизительно 15 нуклеотидов, которые гибридизуются с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок SLC14A1, причем специфический в отношении изменения зонд или праймер содержат последовательность нуклеиновой кислоты, которая является комплементарной части последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей SLC14A1, которая кодирует изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, или с ее комплементарной цепью.

18. Выделенный специфический в отношении изменения зонд или праймер, содержащий по меньшей мере приблизительно 15 нуклеотидов, которые гибридизуются с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок SLC14A1, причем специфический в отношении изменения зонд или праймер содержат последовательность нуклеиновой кислоты, которая является комплементарной части последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей SLC14A1, которая кодирует изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, или с ее комплементарной цепью.

19. Выделенный специфический в отношении изменения зонд или праймер, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или которая является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO: 14, причем специфические в отношении изменения зонд или праймер содержат последовательность нуклеиновой кислоты, которая является комплементарной части последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей положения, соответствующие: положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2, или ее комплементарной цепи; положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:5, или ее комплементарной цепи;

положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:6, или ее комплементарной цепи; положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:9, или ее комплементарной цепи; положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:10, или ее комплементарной цепи.

20. Способ определения у субъекта-человека, несет ли субъект-человек молекулу нуклеиновой кислоты вариантного SLC14A1, включающий анализ образца, полученного от субъекта, для определения, содержит ли молекула нуклеиновой кислоты в образце последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или содержит ли молекула нуклеиновой кислоты в образце последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что если в образце идентифицируют молекулу нуклеиновой кислоты, которая содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если в образце идентифицируют молекулу нуклеиновой кислоты, которая содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, субъекта-человека классифицируют как подверженного снижению риску развития нарушения коагуляции или ишемической болезни сердца (ИБС).

22. Способ по п.20 или 21, отличающийся тем, что если в образце идентифицируют молекулу нуклеиновой кислоты, которая содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, который не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если в образце идентифицируют молекулу нуклеиновой кислоты, которая содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, который не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, субъекта-человека классифицируют как подверженного повышенному риску развития нарушения коагуляции или ИБС.

23. Способ по п.21 или 22, отличающийся тем, что нарушение коагуляции выбрано из тромбоза, эмболии легких, инфаркта миокарда (ИМ), венозной тромбоэмболии (ВТЭ), тромбоза глубоких вен (ТГВ), мозговой аневризмы и инсульта.

24. Способ по любому из пп. 20-23, отличающийся тем, что указанный анализ включает:

секвенирование части последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1 в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2;

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1 в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:5;

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1 в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:6;

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, полученной из молекулы нуклеиновой кислоты мРНК, в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:9; и/или

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, полученной из молекулы нуклеиновой кислоты мРНК, в образце, причем секвенируемая

часть включает положения, соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:10.

25. Способ по любому из пп. 20-23, отличающийся тем, что указанный анализ включает:

а) приведение образца в контакт с праймером, гибридизирующимся с: i) частью последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1, которая находится вблизи положений геномной последовательности SLC14A1, соответствующих положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2; ii) частью последовательности нуклеиновой кислоты мПНК SLC14A1, которая находится вблизи положений мПНК SLC14A1, соответствующих положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:5 или соответствующих положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:6; или iii) частью последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, полученной из мПНК, которая находится вблизи положений кДНК SLC14A1, соответствующих положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:9 или соответствующих положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:10;

б) удлинение праймера по меньшей мере через: i) положения последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1, соответствующие положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2; ii) положения последовательности нуклеиновой кислоты мПНК SLC14A1, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:5 или соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:6; или iii) положения последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:9 или соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:10; и

с) определение, содержит ли продукт удлинения праймера нуклеотиды в положениях: i) соответствующих положениям 6963-6965 последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:2; ii) соответствующих положениям 226-228 последовательности нуклеиновой кислоты мПНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:5 или соответствующих положениям 394-396 последовательности нуклеиновой кислоты мПНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:6; или iii) соответствующих положениям 226-228 последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:9 или соответствующих положениям 394-396 последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:10;

которые кодируют изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, или которые кодируют изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

26. Способ по любому из пп. 20-23, отличающийся тем, что указанный анализ включает приведение образца в контакт с праймером или зондом, которые специфически гибридизуются с последовательностью геномной нуклеиновой кислоты варианта SLC14A1, последовательностью нуклеиновой кислоты мПНК варианта SLC14A1 или последовательностью нуклеиновой кислоты кДНК варианта SLC14A1, но не с соответствующей последовательностью нуклеиновой кислоты SLC14A1 дикого типа, в жестких условиях, причем последовательность геномной нуклеиновой кислоты варианта SLC14A1, последовательность нуклеиновой кислоты мПНК варианта SLC14A1 или последовательность нуклеиновой кислоты кДНК варианта SLC14A1 кодирует аминокислотную последовательность, содержащую изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, или кодирует аминокислотную последовательность, содержащую изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14,

и определение, произошла ли гибридизация.

27. Способ по любому из пп. 20-26, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

28. Способ определения, несет ли субъект-человек белок SLC14A1 Val76Ile и/или белок SLC14A1 Val132Ile, включающий проведение анализа образца, полученного от субъекта-человека, для определения, содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что если в образце идентифицируют белок SLC14A1, который содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если в образце идентифицируют белок SLC14A1, который содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, субъекта-человека классифицируют как подверженного снижению риску развития нарушения коагуляции или ишемической болезни сердца (ИБС).

30. Способ по п.28 или 29, отличающийся тем, что если в образце идентифицируют белок SLC14A1, который не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если в образце идентифицируют белок SLC14A1, который не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, субъекта-человека классифицируют как подверженного повышенному риску развития нарушения коагуляции или ИБС.

31. Способ по п.29 или 30, отличающийся тем, что нарушение коагуляции выбрано из тромбоза, эмболии легких, инфаркта миокарда (ИМ), венозной тромбоэмболии (ВТЭ), тромбоза глубоких вен (ТГВ), мозговой аневризмы и инсульта.

32. Способ по любому из пп. 28-31, отличающийся тем, что используют иммуноферментный анализ (ИФА) для определения, содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

33. Способ по любому из пп. 28-32, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

34. Способ определения подверженности субъекта-человека развитию нарушения коагуляции или ишемической болезни сердца (ИБС), включающий:

а) анализ образца, полученного от субъекта-человека, для определения, содержит ли молекула нуклеиновой кислоты в образце последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или содержит ли молекула нуклеиновой кислоты в образце последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14; и

б) классификацию субъекта-человека как подверженного снижению риску развития нарушения коагуляции или ИБС, если молекула нуклеиновой кислоты в образце содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если молекула нуклеиновой кислоты в образце содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, или

классификацию субъекта-человека как подверженного повышенному риску развития нарушения коагуляции или ИБС, если молекула нуклеиновой кислоты в образце кодирует

белок SLC14A1, который не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если молекула нуклеиновой кислоты в образце кодирует белок SLC14A1, который не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный анализ включает:

секвенирование части последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1 в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2;

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1 в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:5;

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1 в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:6;

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, полученной из молекулы нуклеиновой кислоты мРНК, в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:9; и/или

секвенирование части последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, полученной из молекулы нуклеиновой кислоты мРНК, в образце, причем секвенируемая часть включает положения, соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:10.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный анализ включает:

а) приведение образца в контакт с праймером, гибридизирующимся с: i) частью последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1, которая находится вблизи положений геномной последовательности SLC14A1, соответствующих положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2; ii) частью последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1, которая находится вблизи положений нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1, соответствующих положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:5 или соответствующих положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:6; или iii) частью последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, полученной из мРНК, которая находится вблизи положений кДНК SLC14A1, соответствующих положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:9 или соответствующих положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:10;

б) удлинение праймера по меньшей мере через: i) положения последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1, соответствующие положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2; ii) положения последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:5 или соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:6; или iii) положения последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1, соответствующие положениям 226-228 в соответствии с SEQ ID NO:9 или соответствующие положениям 394-396 в соответствии с SEQ ID NO:10; и

с) определение, содержит ли продукт удлинения праймера нуклеотиды в положениях: i) соответствующих положениям 6963-6965 последовательности геномной нуклеиновой кислоты SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:2; ii) соответствующих положениям 226-228 последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:5 или соответствующих положениям 394-396 последовательности нуклеиновой кислоты мРНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:6; или iii) соответствующих положениям 226-228 последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:9 или соответствующих положениям 394-396

последовательности нуклеиновой кислоты кДНК SLC14A1 в соответствии с SEQ ID NO:10;

которые кодируют изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, или которые кодируют изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный анализ включает приведение образца в контакт с праймером или зондом, которые специфически гибридизуются с последовательностью геномной нуклеиновой кислоты варианта SLC14A1, последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК варианта SLC14A1 или последовательностью нуклеиновой кислоты кДНК варианта SLC14A1, но не с соответствующей последовательностью нуклеиновой кислоты SLC14A1 дикого типа, в жестких условиях, причем последовательность геномной нуклеиновой кислоты варианта SLC14A1, последовательность нуклеиновой кислоты мРНК варианта SLC14A1 или последовательность нуклеиновой кислоты кДНК варианта SLC14A1 кодирует аминокислотную последовательность, содержащую изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, или кодирует аминокислотную последовательность, содержащую изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14,

и определение, произошла ли гибридизация.

38. Способ по любому из пп. 34-37, отличающийся тем, что нарушение коагуляции выбрано из тромбоза, эмболии легких, инфаркта миокарда (ИМ), венозной тромбоэмболии (ВТЭ), тромбоза глубоких вен (ТГВ), мозговой аневризмы и инсульта.

39. Способ по любому из пп. 34-38, дополнительно включающий: в случае субъекта, имеющего повышенный риск развития нарушения коагуляции, введение терапевтического агента, который лечит или ингибирует нарушение коагуляции.

40. Способ по любому из пп. 34-39, дополнительно включающий: в случае субъекта, имеющего повышенный риск развития ИБС, введение терапевтического агента, который лечит или ингибирует ИБС.

41. Способ по любому из пп. 34-40, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

42. Способ определения подверженности субъекта-человека развитию нарушения коагуляции или ишемической болезни сердца (ИБС), включающий:

а) анализ образца, полученного от субъекта-человека, для определения, содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14; и

б) классификацию субъекта-человека как подверженного снижению риску развития нарушения коагуляции или ИБС, если белок SLC14A1 в образце содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если белок SLC14A1 в образце содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14;

или классификацию субъекта-человека как подверженного повышенному риску развития нарушения коагуляции или ИБС, если белок SLC14A1 в образце не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или если белок SLC14A1 в образце не содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что нарушение коагуляции выбрано из тромбоза, эмболии легких, инфаркта миокарда (ИМ), венозной тромбоэмболии (ВТЭ), тромбоза глубоких вен (ТГВ), мозговой аневризмы и инсульта.

44. Способ по п.42 или 43, отличающийся тем, что используют иммуноферментный

анализ (ИФА) для определения, содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или содержит ли белок SLC14A1 в образце изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

45. Способ по любому из пп. 42-44, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

46. Способ по любому из пп. 42-45, дополнительно включающий: в случае субъекта, имеющего повышенный риск развития нарушения коагуляции, введение терапевтического агента, который лечит или ингибирует нарушение коагуляции.

47. Способ по любому из пп. 42-45, дополнительно включающий: в случае субъекта, имеющего повышенный риск развития ИБС, введение терапевтического агента, который лечит или ингибирует ИБС.

48. Способ модификации клетки, включающий внесение экспрессионного вектора в клетку, причем экспрессионный вектор содержит рекомбинантный ген SLC14A1, содержащий нуклеотидную последовательность, которая содержит кодон в положениях, соответствующих положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2, который кодирует изолейцин.

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

50. Способ модификации клетки, включающий внесение экспрессионного вектора в клетку, причем экспрессионный вектор содержит молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид SLC14A1, который является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичным SEQ ID NO:13 и содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13.

51. Способ по п.50, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

52. Способ модификации клетки, включающий внесение экспрессионного вектора в клетку, причем экспрессионный вектор содержит молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид SLC14A1, который является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичным SEQ ID NO:14 и содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

54. Способ модификации клетки, включающий внесение полипептида SLC14A1 или его фрагмента в клетку, причем полипептид SLC14A1 является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичным SEQ ID NO:13 и содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13.

55. Способ по п.54, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

56. Способ модификации клетки, включающий внесение полипептида SLC14A1 или его фрагмента в клетку, причем полипептид SLC14A1 является по меньшей мере

приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичным SEQ ID NO:14 и содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ *in vitro*.

58. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичной SEQ ID NO:2, при условии, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит кодон в положениях, соответствующих положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2, который кодирует изолейцин, или ее комплементарная цепь.

59. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.58, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит кодон в положениях, соответствующих положениям 6963-6965 в соответствии с SEQ ID NO:2, который кодирует изолейцин.

60. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.58 или 59, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит SEQ ID NO:2.

61. Вектор, содержащий выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 58-60.

62. Вектор по п.61, дополнительно содержащий экзогенную донорную последовательность.

63. Вектор по п.61 или 62, отличающийся тем, что указанный вектор содержит плазмиду.

64. Вектор по п.61 или 62, отличающийся тем, что указанный вектор содержит вирус.

65. Композиция, содержащая выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 58-60 и носитель.

66. Композиция, содержащая вектор по любому из пп. 61-64 и носитель.

67. Клетка-хозяин, содержащая выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 58-60.

68. Клетка-хозяин, содержащая вектор по любому из пп. 61-64.

69. Клетка-хозяин по п.67 или 68, отличающаяся тем, что указанная выделенная молекула нуклеиновой кислоты функционально связана с промотором, активным в клетке-хозяине.

70. Клетка-хозяин по п.69, отличающаяся тем, что указанный промотор представляет собой индуцибельный промотор.

71. Клетка-хозяин по любому из пп. 67-70, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой бактериальную клетку, дрожжевую клетку или клетку насекомого.

72. Клетка-хозяин по любому из пп. 67-70, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего.

73. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичной SEQ ID NO:5, при условии, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует аминокислотную

последовательность, которая содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, или ее комплементарная цепь.

74. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.73, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит SEQ ID NO:5.

75. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичной SEQ ID NO:6, при условии, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует аминокислотную последовательность, которая содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, или ее комплементарная цепь.

76. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.75, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит SEQ ID NO:6.

77. Вектор, содержащий выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 73-76.

78. Вектор по п.77, дополнительно содержащий экзогенную донорную последовательность.

79. Вектор по п.77 или 78, отличающийся тем, что указанный вектор содержит плазмиду.

80. Вектор по п.77 или 78, отличающийся тем, что указанный вектор содержит вирус.

81. Композиция, содержащая выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 73-76 и носитель.

82. Композиция, содержащая вектор по любому из пп. 77-80 и носитель.

83. Клетка-хозяин, содержащая выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 73-76.

84. Клетка-хозяин, содержащая вектор по любому из пп. 77-80.

85. Клетка-хозяин по п.83 или 84, отличающаяся тем, что указанная выделенная молекула нуклеиновой кислоты функционально связана с промотором, активным в клетке-хозяине.

86. Клетка-хозяин по п.85, отличающаяся тем, что указанный промотор представляет собой индуцибельный промотор.

87. Клетка-хозяин по любому из пп. 83-86, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой бактериальную клетку, дрожжевую клетку или клетку насекомого.

88. Клетка-хозяин по любому из пп. 83-86, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего.

89. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид, который является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичным SEQ ID NO:13, при условии, что указанный полипептид содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, или ее комплементарная цепь.

90. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.89, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует полипептидную последовательность в соответствии с SEQ ID NO:13.

91. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид, который является по меньшей мере

приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичным SEQ ID NO:14, при условии, что указанный полипептид содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, или ее комплементарная цепь.

92. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.91, отличающаяся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует полипептидную последовательность в соответствии с SEQ ID NO:14.

93. Вектор, содержащий выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 89-92.

94. Вектор по п.93, дополнительно содержащий экзогенную донорную последовательность.

95. Вектор по п.93 или 94, отличающийся тем, что указанный вектор содержит плазмиду.

96. Вектор по п.93 или 94, отличающийся тем, что указанный вектор содержит вирус.

97. Композиция, содержащая выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 89-92 и носитель.

98. Композиция, содержащая вектор по любому из пп. 93-96 и носитель.

99. Клетка-хозяин, содержащая выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 89-92.

100. Клетка-хозяин, содержащая вектор по любому из пп. 93-96.

101. Клетка-хозяин по п.99 или 100, отличающаяся тем, что указанная выделенная молекула нуклеиновой кислоты функционально связана с промотором, активным в клетке-хозяине.

102. Клетка-хозяин по п.101, отличающаяся тем, что указанный промотор представляет собой индуцибельный промотор.

103. Клетка-хозяин по любому из пп. 99-102, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой бактериальную клетку, дрожжевую клетку или клетку насекомого.

104. Клетка-хозяин по любому из пп. 99-102, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего.

105. Выделенный зонд или праймер, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую по меньшей мере приблизительно 15 нуклеотидов, которая специфически гибридизуется с молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую человеческий белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13, и/или которая специфически гибридизуется с молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую человеческий белок SLC14A1, содержащий изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14, или которая специфически гибридизуется с комплементарной цепью по меньшей мере одной из этих молекул нуклеиновых кислот.

106. Зонд или праймер по п.105, отличающийся тем, что указанный зонд или праймер содержит ДНК.

107. Зонд или праймер по п.105, отличающийся тем, что указанный зонд или праймер содержит РНК.

108. Зонд или праймер по любому из пп. 105-107, отличающийся тем, что указанный зонд или праймер специфически гибридизуется с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок SLC14A1, или ее комплементарной цепью, в жестких условиях.

109. Зонд или праймер по любому из пп. 105-108, отличающийся тем, что указанный зонд или праймер содержит метку.

110. Зонд или праймер по п.109, отличающийся тем, что указанная метка представляет собой флуоресцентную метку, радиоактивную метку или биотин.

111. Подложка, содержащая субстрат, к которому присоединен зонд по любому из пп. 105-110.

112. Подложка по п.111, отличающаяся тем, что указанная подложка представляет собой микромассив.

113. Применение выделенных зонда или праймера по любому из пп. 105-110 или выделенных специфических в отношении изменения зонда или праймера по любому из пп. 17-19 для определения предрасположенности субъекта-человека к развитию нарушения коагуляции или ишемической болезни сердца (ИБС).

114. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичной с вариантным полипептидом SLC14A1, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, при условии, что указанный полипептид содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 76 в соответствии с SEQ ID NO:13.

115. Полипептид по п.114, отличающийся тем, что вариантный полипептид SLC14A1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13.

116. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичной с вариантным полипептидом SLC14A1, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14, при условии, что указанный полипептид содержит изолейцин в положении, соответствующем положению 132 в соответствии с SEQ ID NO:14.

117. Полипептид по п.116, отличающийся тем, что вариантный полипептид SLC14A1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14.

118. Полипептид по любому из пп. 114-117, отличающийся тем, что указанный полипептид дополнительно слит с гетерологичным пептидом.

119. Полипептид по п.118, отличающийся тем, что указанная гетерологичная молекула содержит Fc-домен иммуноглобулина, тэг пептидной очистки, флуоресцентный белок или домен трансдукции.

120. Полипептид по любому из пп. 114-117, отличающийся тем, что указанный полипептид дополнительно связан с меткой.

121. Полипептид по п.120, отличающийся тем, что указанная метка содержит полиэтиленгликоль, полисиаловую кислоту или гликолевую кислоту.

122. Полипептид по п.120, отличающийся тем, что указанная метка содержит пригодную для обнаружения флуоресцентную метку или радиоактивную метку.

123. Композиция, содержащая полипептид по любому из пп. 114-122 и носитель или наполнитель.

124. Клетка-хозяин, содержащая полипептид по любому из пп. 114-122.