

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор Інституту молекулярної
біології і генетики НАН України,
д. б. н., професор, академік НАН
України

 **Михайло ГУКАЛО**

“08” липня 2026 р.



ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів дисертації**

**на тему «Взаємодія Caprin1 і G3BP1 сприяє G3BP1-опосередкованому
рекрутуванню мРНК до стресових гранул»**

**на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 09 Біологія
за спеціальністю 091 Біологія та біохімія**

ВИТЯГ

із протоколу засідання об'єднаного семінару групи системної біології та відділів функціональної геноміки, структурної і функціональної протеоміки та молекулярної генетики ІМБГ НАН України від “8” липня 2026 р.

З метою надання висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації 8 липня 2026 року на об'єднаному семінарі наукових відділів ІМБГ НАН України – здобувач ступеня доктора філософії Лавриненко Кирило Дмитрович публічно презентував наукові результати дисертації на тему «Взаємодія Caprin1 і G3BP1 сприяє G3BP1-опосередкованому рекрутуванню мРНК до стресових гранул».

Присутні. Головуючий на засіданні доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу молекулярної генетики ІМБГ НАН України Телегєєв Г.Д., д.б.н., проф. Обеленська М.Ю., д.б.н., проф., Негрудський Б.С.

На засіданні були присутні 8 осіб, у тому числі 3 доктори біологічних наук, 1 доктор хімічних наук та 3 кандидати біологічних наук (PhD): д.б.н. Обеленська М.Ю., д.б.н. Негрудський Б.С., д.б.н. Телегєєв Г.Д., д.х.н. Лавриненко О.М., к.б.н. Кропивко С.В., к.б.н. Грязнова Т.А., PhD Атаманчук А.Р., пров. інж. Лавриненко К.Д.

Порядок денний. Обговорення дисертаційного дослідження провідного інженера відділу функціональної геноміки Лавриненка Кирила Дмитровича на тему «Взаємодія Caprin1 і G3BP1 сприяє G3BP1-опосередкованому рекрутуванню мРНК до стресових гранул», поданого на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Дисертація виконувалася у відділі функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (протокол №19 від 17 грудня 2019 року).

Науковий керівник – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, т.в.о. завідувача відділу функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України Кропивко Сергій Вікторович.

З дисертаційною роботою попередньо ознайомилися доктор біологічних наук, професор, завідувач групи системної біології відділу ензимології білкового синтезу ІМБГ НАН України Оболенська М.Ю. та доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу структурної і функціональної протеоміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України Негрудський Б. С.

Виступили.

Здобувач Лавриненко Кирило Дмитрович представив презентацію за основними положеннями дисертації на тему «Взаємодія Caprin1 і G3BP1 сприяє G3BP1-опосередкованому рекрутуванню мРНК до стресових гранул», поданої на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

З відгуком на роботу виступили науковий керівник – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, т.в.о. завідувача відділу функціональної геноміки Кропивко С.В., та рецензенти – Оболенська Марія Юріївна доктор біологічних наук, професор, завідувач групи системної біології, відділ ензимології білкового синтезу Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та Негруцький Борис Сергійович, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу структурної і функціональної протеоміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, які дали позитивну оцінку виконаній роботі, підкреслили її наукову новизну та актуальність, виокремили високий теоретичний та експериментальний рівень проведеного дослідження.

В обговоренні також взяли участь: д.б.н., проф. Телегєєв Г.Д.

На засіданні обговорили проєкт висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів представленої дисертації.

Актуальність теми. РНК – це нуклеїнова кислота, що лежить в основі функціонування клітин. Як білок-кодуючі, так і некодуючі РНК є необхідними для забезпечення всіх аспектів життєдіяльності клітини — від росту та синтезу білків до регуляції клітинного метаболізму відповідно до поточних потреб. РНК-зв'язувальні білки відповідають за метаболізм РНК на всіх етапах її життєвого циклу. Вони виконують різноманітні функції — від участі у транскрипції до регуляції деградації РНК та всіх проміжних етапів її існування.

За несприятливих умов клітини повинні захищати вразливі молекули РНК від пошкодження та перенаправляти процеси трансляції на синтез білків, залучених до захисту клітини від стресових чинників. Для цього в цитоплазмі з мРНК, трансляція яких була призупинена, та особливого підкласу РНК-зв'язувальних білків формуються спеціальні тимчасові безмембранні органели – стресові гранули (СГ).

Формування стресових гранул стає можливим завдяки явищу рідинно-рідинного фазового розділення (liquid–liquid phase separation, LLPS). У клітинах LLPS є концентраційно залежним процесом, унаслідок якого білки та нуклеїнові кислоти розділяються на окремі фази. Оскільки біополімери мають складну будову та можуть різними способами взаємодіяти з численними партнерами, у формуванні РНК-білкових комплексів унаслідок фазового розділення беруть участь як внутрішньомолекулярні, так і міжмолекулярні взаємодії.

Такий механізм дає змогу ізолювати у стресових гранулах мРНК, білкові продукти яких не залучені до відповіді на несприятливі умови, захистити ці мРНК від потенційного пошкодження та зрештою забезпечити їх повернення до пулу трансльованих мРНК після відновлення нормального, нестресового стану клітини.

Процеси формування, функціонування та розбирання стресових гранул координуються особливим класом РНК-зв'язувальних білків, які називають РНК-зв'язувальними білками стресових гранул. Загалом ці білки мають подібну доменну організацію, що включає домени самоолігомеризації, РНК-зв'язувальні домени та внутрішньо невідпорядковані ділянки. РНК-зв'язувальні білки стресових гранул і молекули РНК утворюють складну мережу взаємодій, завдяки якій забезпечується швидке, контрольоване та регульоване формування і розбирання стресових гранул.

Стресові гранули формуються не лише у відповідь на короткочасний стрес, але й за умов хронічних змін клітинного мікрооточення, зокрема під час запалення, вірусних інфекцій або розвитку раку. У зв'язку із цим білки стресових гранул є перспективними об'єктами дослідження як потенційні діагностичні маркери або терапевтичні мішені.

Окремі білки мають особливо важливе значення для функціонування стресових гранул, і одним із ключових серед них є G3BP1 — фактор складання стресових гранул 1. Центральна роль G3BP1 у функціонуванні стресових

гранул добре досліджена. Він є одним із перших білків, що залучаються до зупиненого преініціаційного комплексу в eIF2 α -Р-залежному шляху формування стресових гранул, і надалі залишається центральним вузлом у мережі взаємодій стресових гранул. Окрім своєї ролі у стресових гранулах, G3BP1 бере участь у регуляції стабільності мРНК та структурно-опосередкованій деградації РНК.

Роль G3BP1 у стресових гранулах тісно пов'язана з іншим білком стресових гранул — Caprin1. Caprin1 конкурує з USP10 за зв'язування з G3BP1 у рН-залежний спосіб. Взаємодія G3BP1 із Caprin1 сприяє формуванню стресових гранул, тоді як USP10 витісняє Caprin1 із комплексу з G3BP1, полегшуючи розбирання стресових гранул. Хоча білок-білковий аспект взаємодії G3BP1 із Caprin1 є відносно добре дослідженим, важливі питання щодо динаміки зв'язування РНК цим комплексом і ролі окремих білків у залученні певних мРНК до стресових гранул залишаються нез'ясованими.

Окрім участі у функціонуванні стресових гранул, G3BP1 і Caprin1 є компонентами нейрональних транспортних гранул. Це рибонуклеопротейнові (РНП) гранули, що забезпечують транспортування мРНК до віддалених ділянок аксонів і дендритів для їх подальшої участі у процесах локальної трансляції. G3BP1 входить до складу аксональних транспортних РНП-комплексів, тоді як Caprin1 і G3BP1 виконують важливі функції регуляторів локальної трансляції у дендритах. Водночас, попри те що функції комплексу G3BP1–Caprin1 у стресових гранулах достатньо добре описані, характер взаємодії цих білків у нейрональних транспортних гранулах залишається малодослідженим.

РНК-зв'язувальні білки відіграють важливу роль у розвитку захворювань нервової системи, для яких характерна аномальна агрегація білків у цитоплазмі. Зокрема, патологічні мутації у низці білків стресових гранул, а саме FUS, TDP-43 та TIA-1/TIAR, є відомими ознаками патологічної агрегації білків за таких захворювань, як бічний аміотрофічний склероз (БАС)

і лобово-скронева деменція. Відносно нещодавно міссенс-мутацію Caprin1 також було пов'язано з розвитком атаксії з раннім початком.

РНК-зв'язувальні білки, що містять патологічні мутації, залучаються до стресових гранул, спричиняючи суттєві порушення їхнього складу та, як наслідок, змінюючи подальшу долю мРНК, що розподіляються до цих гранул. Існує тісний зв'язок між патологічною агрегацією РНК-зв'язувальних білків та їхньою здатністю зв'язувати РНК.

За нормальних умов цитоплазматичні РНК сприяють рідинно-рідинному фазовому розділенню та утворенню гранул до досягнення певного порогового рівня. Після перевищення цього рівня висока локальна концентрація РНК, навпаки, перешкоджає надмірній агрегації РНК-зв'язувальних білків. РНК-зв'язувальні білки, які внаслідок патологічних мутацій або вкорочень втрачають здатність зв'язувати РНК, усе ще можуть залучатися до стресових гранул, однак не здатні ефективно дисоціювати з них. Це спричиняє гіперагрегацію та перетворення зазвичай розчинних РНК-зв'язувальних білків на твердоподібні включення, які не можуть розбиратися і вивільняти захоплені мРНК. У результаті зменшується пул мРНК, доступних для трансляції.

Оскільки комплекс G3BP1-Caprin1 є одним із центральних вузлів стресових гранул, вивчення його ролі у розвитку таких захворювань становить перспективний напрям подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна робота відповідає основному плану науково-дослідних робіт відділу функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України та виконана в межах держбюджетної науково-дослідної теми № 2.2.4.2 «Роль комплексів каркасних білків родин TKS та ITSN у регуляції нормальних і патологічних клітинних процесів».

Мета і завдання дослідження

Метою роботи було дослідити функціональну взаємодію G3BP1 із Caprin1 *in vivo* та *in vitro*, оцінити здатність обох білків і комплексу G3BP1-Caprin1 зв'язувати мРНК, а також з'ясувати роль комплексу G3BP1-Caprin1 у залученні мРНК до стресових гранул.

Для досягнення поставленої мети було визначено такі завдання:

1. Оцінити взаємодію між G3BP1 і Caprin1 у клітинній системі та порівняти її із взаємодіями G3BP1 з РНК-зв'язувальними білками стресових гранул, що містять різні типи РНК-зв'язувальних доменів.
2. Проаналізувати залежність між рівнем G3BP1 у стресових гранулах і залученням до них білків-партнерів, зокрема Caprin1, YBX1 і G3BP2, а також мРНК.
3. Охарактеризувати РНК-зв'язувальні властивості комплексу G3BP1–Caprin1 у клітинному середовищі та *in vitro*.
4. Визначити роль функціональних доменів G3BP1 та їхньої взаємодії з Caprin1 у зв'язуванні мРНК білком G3BP1, а також проаналізувати вплив Caprin1 на ефективність зв'язування мРНК білком G3BP1.
5. Оцінити роль комплексу G3BP1–Caprin1 у залученні мРНК до стресових гранул.

Об'єкт дослідження

Компоненти стресових гранул і взаємодія РНК-зв'язувальних протеїнів із мРНК у клітинах за умов стресу.

Предмет дослідження

Молекулярні механізми взаємодії G3BP1 і Caprin1, роль доменів G3BP1 у зв'язуванні мРНК та участь комплексу G3BP1-Caprin1 у формуванні стресових гранул.

Методи дослідження

У роботі використано методи молекулярної та клітинної біології, клонування плазмідних конструкцій, культивування клітин HeLa, трансфекцію клітин і siRNA-опосередкований нокдаун, імунофлуоресцентне

забарвлення та гібридизацію РНК *in situ*, висококоонтентний аналіз зображень, експерименти з відновленням експресії (*add-back experiments*), аналізи залучення та змішування із застосуванням мікротубулярної платформи (*microtubule bench assays*), експресію та очищення рекомбінантних білків, імунопреципітацію та вестерн-блот-аналіз, електрофоретичний аналіз зсуву рухливості молекул (EMSA), атомно-силову мікроскопію (АСМ), аналіз залучення мРНК до стресових гранул, конфокальну та флуоресцентну мікроскопію, методи статистичного аналізу даних тощо.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна одержаних результатів полягає у комплексній характеристиці функціональної взаємодії між білками стресових гранул G3BP1 і Caprin1 у контексті залучення матричної РНК та формування стресових гранул.

Уперше показано, що Caprin1 підвищує здатність G3BP1 зв'язувати мРНК і у функціональній взаємодії з G3BP1 сприяє залученню мРНК до стресових гранул. Встановлено, що РНК-зв'язувальний домен і внутрішньо неупорядковані ділянки G3BP1 є необхідними для ефективного залучення мРНК і формування стресових гранул.

За допомогою поєднання підходів клітинної та структурної біології визначено функціональний внесок окремих доменів G3BP1 у взаємодію з Caprin1, зв'язування РНК та утворення конденсатів. Показано, що делеція N-кінцевої або C-кінцевої ділянки G3BP1 порушує формування стресових гранул і знижує рівень залучення Caprin1 до їхнього складу.

Водночас посилення залучення мРНК під дією Caprin1 спостерігалось лише за наявності повнорозмірного G3BP1, що свідчить про важливість збереження цілісної доменної організації G3BP1 для забезпечення кооперативного функціонування комплексу.

Крім того, показано, що комплекс G3BP1-Caprin1 утворює більші, збагачені РНК структури, ніж кожен із цих білків окремо. Це підтверджує

уявлення про те, що Caprin1 виконує функцію кофактора G3BP1 під час РНК-залежного фазового розділення.

Одержані результати доповнюють сучасну модель формування стресових гранул, демонструючи, що опосередковане Caprin1 посилення залучення мРНК робить внесок у центральну роль G3BP1 у нуклеації та регуляції динаміки стресових гранул.

Проведене дослідження також розширює уявлення про молекулярні механізми, що регулюють формування РНК-білкових конденсатів за умов клітинного стресу, та надає нові відомості про регуляцію утворення стресових гранул. Ці результати можуть бути важливими для розуміння патологічних процесів, пов'язаних зі стресом, зокрема нейродегенеративних захворювань і раку.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає у розширенні сучасних уявлень про молекулярні механізми, що регулюють формування стресових гранул і залучення РНК за умов клітинного стресу. Одержані результати уточнюють функціональну роль взаємодії G3BP1-Caprin1 у регуляції динаміки матричної РНК та формуванні РНК-білкових конденсатів.

У дослідженні визначено окремі домени G3BP1, необхідні для ефективного залучення мРНК. Ці домени можуть розглядатися як потенційні молекулярні мішені для модулювання динаміки стресових гранул. Представлені результати поглиблюють розуміння кооперативної взаємодії РНК-зв'язувальних білків під час рідинно-рідинного фазового розділення та можуть бути використані у подальших дослідженнях клітинних відповідей на стрес.

Одержані результати можуть бути застосовані у майбутніх біомедичних дослідженнях патологічного формування стресових гранул, яке спостерігається за нейродегенеративних захворювань, вірусних інфекцій і раку. Зокрема, характеристика комплексу G3BP1-Caprin1 створює підґрунтя

для розроблення терапевтичних підходів, спрямованих на регуляцію аномальної РНК-білкової агрегації та надмірної персистенції стресових гранул за патологічних станів.

Крім того, розроблені й оптимізовані у межах цієї роботи методичні підходи, зокрема аналізи із застосуванням мікротубулярної платформи та кількісний аналіз залучення мРНК до стресових гранул, можуть бути використані у подальших дослідженнях РНК-зв'язувальних білків і біомолекулярних конденсатів.

Особистий внесок здобувача

Усі представлені експерименти були виконані особисто здобувачем або за його безпосередньої участі. Більшість експериментів, а також обробку й аналіз одержаних результатів здобувач виконав особисто.

Дослідження методом атомно-силової мікроскопії було проведено у співпраці з проф. Лоїком Амоном (Loïc Hamon) із лабораторії «Структура та активність нормальних і патологічних біомолекул» (Structure and Activity of Normal and Pathological Biomolecules, SABNP), Університет Париж-Сакле, INSERM, Університет Еврі, Франція.

Одержання та очищення рекомбінантних білків було виконано у співпраці з д-ром Хуаном Карлосом Ренгіфо-Гонсалесом (Juan Carlos Rengifo-Gonzalez) із лабораторії SABNP, Університет Париж-Сакле, INSERM, Університет Еврі, Франція.

Публікації. Результати дисертаційного дослідження опубліковано у двох статтях, що індексуються у міжнародній наукометричних базах даних Web of Science Core Collection та Scopus. Одна зі статей опублікована у журналі квартиля Q1 — *Scientific Reports* видавництва Nature Portfolio, друга стаття опублікована в журналі *Biopolymers and Cell* (квартиль Q4). Результати роботи також було представлено в одній доповіді на міжнародній науковій конференції.

1. Lavrynenko K., Rengifo-Gonzalez J. C., Joshi V., Pankivskyi S., Pastré D., Kropyvko S., Hamon L. mRNA recruitment by G3BP1 condensates is regulated by Caprin1 but requires G3BP1 binding to mRNA. *Scientific Reports*. 2025. 15:21066. doi: 10.1038/s41598-025-21066-7. Особистий внесок здобувача: виконання основної частини експериментальних досліджень, збір, обробка та аналіз експериментальних даних, інтерпретація отриманих результатів, підготовка ілюстративного матеріалу та участь у написанні рукопису.
2. Lavrynenko K., Hamon L., Kropyvko S. Intrinsically disordered region 2 of G3BP1 is required for RNA recruitment by G3BP1-Caprin1 complex. *Biopolymers and Cell*. 2026. Vol. 42, No. 1. P. 44–53. doi: 10.7124/bc.000B34. Особистий внесок здобувача: виконання основної частини експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, підготовка ілюстрацій, написання і підготовка статті до друку.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідались на поточних наукових семінарах відділів функціональної геноміки Інституту молекулярної біології та генетики НАН України, а також на міжнародній науковій конференції: Конференція молодих вчених ІМБГ НАН України (Київ, Україна, 21.02.2023).

УХВАЛИЛИ:

1. Дисертаційна робота Лавриненка Кирила Дмитровича на тему «Взаємодія Caprin1 і G3BP1 сприяє G3BP1-опосередкованому рекрутуванню мРНК до стресових гранул» є завершеною науково-дослідною роботою та відповідає всім вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

2. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи Лавриненка Кирила Дмитровича

на тему «Взаємодія Caprin1 і G3BP1 сприяє G3BP1-опосередкованому рекрутуванню мРНК до стресових гранул».

3. Рекомендувати вченій раді Інституту молекулярної біології і генетики НАН України затвердити склад разової спеціалізованої вченої ради:

Голова ради:

Телегєєв Геннадій Дмитрович, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу молекулярної генетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Рецензенти:

Оболенська Марія Юріївна, доктор біологічних наук, професор, головний науковий співробітник відділу ензимології білкового синтезу Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Негруцький Борис Сергійович, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу структурної і функціональної протеоміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Опоненти:

Гарманчук Людмила Василівна доктор біологічних наук, професор кафедри екології та зоології ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Кашуба Олена Віталіївна доктор біологічних наук, завідувач лабораторії молекулярних механізмів трансформації клітин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького

Голова об'єднаного семінару

доктор біологічних наук,

професор,

НАН України, завідувач відділу

молекулярної генетики

ІМБГ НАН України



Геннадій Телегєєв