

مقاله آموزشی - مروری

نقش پروتئین‌های شوک سرمایی در پاسخ سلول به تنش دمای پایین سیده صنم کاظمی شاهاندرستی^{۱*}، رضا معالی امیری^۲، منصور امیدی^۳

۱، ۲ و ۳ دانشجوی کارشناسی ارشد و استادیار و استاد پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران

چکیده

تنش محیطی سرما، یکی از عوامل محدود کننده بقا و رشد بوده و نقش مهمی در توزیع و پراکنش اکولوژیکی موجودات دارد. در سازگاری به تنش سرما، موجودات زنده و به خصوص گیاهان مکانیسم‌های متعددی را در سطوح مولکولی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی در خود توسعه داده و بدین ترتیب ثبات خود را حفظ می‌کنند. انجام بخش عمده‌ای از این مکانیسم‌ها مستلزم حضور و اثر مستقیم یا غیر مستقیم میزان و نوع پروتئین‌ها است. پروتئین‌های شوک سرمایی (Csp)ها (با افزایش بیان، سنتز و تجمع خود در القای تحمل به سرما در موجودات نقش ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها در طیف وسیعی از موجودات زنده و در بخش‌های مختلف سلولی به صورت مولکول‌های حفاظت شده تولید می‌شوند. Cspها، ساختارهای پروتئینی مرتبط با اسیدهای نوکلئیک بوده و نقش مهمی در حفاظت RNA، تنظیم الگوی بیان ژن در سطوح مختلف در شرایط تنش ایفا می‌کنند. آن‌ها در شرایط دمایی معمولی نیز در مراحل مختلف توسعه سلول به تنظیم فعالیت‌های فیزیولوژیکی - نموی و متابولیسمی می‌پردازند. در این مقاله ساختار و نقش انواع پروتئین‌های شوک سرمایی در پاسخ به تنش سرما مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژگان کلیدی: اسید نوکلئیک؛ پروتئین‌های شوک سرمایی؛ تنش؛ سازگاری سرمایی؛ سنتز پروتئین؛ پاسخ به شوک سرمایی

مقدمه

تنش سرما، یکی از عوامل محدود کننده بقا و رشد بوده و نقش مهمی در توزیع و پراکنش اکولوژیکی موجودات دارد. همه موجودات از پروکاریوت‌ها گرفته تا یوکاریوت‌ها، از بی مهرگان تا مهره داران، سازوکارهای سازگاری^۱ متنوعی در مقابله با سرما در خود توسعه داده‌اند. سازگاری به سرما شامل برنامه‌ریزی مجدد بیان ژن در مسیرهای متعدد

متابولیکی مثل بیوسنتز پروتئین، چربی، تجمع محلول‌های سازگار و غیره است و به نظر می‌رسد سازگاری به محدوده وسیعی از سازوکارهای سلولی مربوط می‌شود و مشخص نیست که چند ژن در تعیین تحمل به سرما درگیر است (۱-۴). در محیط سرد موجود زنده برای حفظ وضعیت خود، ابتدا ترکیبات و ساختار غشا را تغییر می‌دهد. تغییر در ترکیبات غشای پلاسمایی، با تبدیل اسیدهای چرب اشباع به غیر اشباع توسط آنزیم دساتوراز^۲ صورت گرفته که به این صورت باعث حفظ سیالیت^۳

* سیده صنم کاظمی شاهاندرستی، MSc

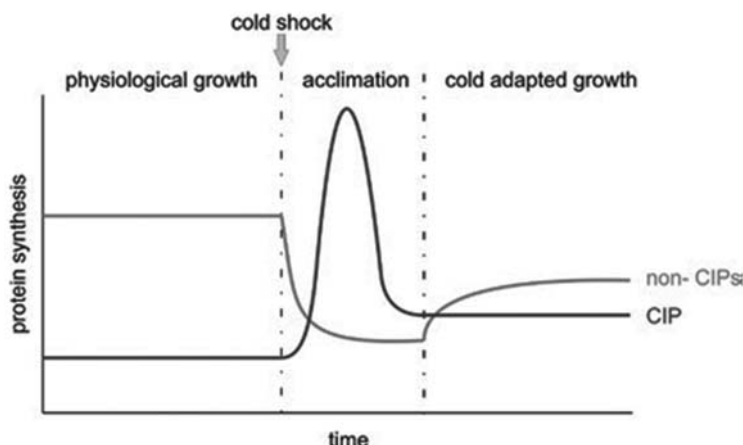
دانشجوی کارشناسی ارشد پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران

پست الکترونیک: s.kazemi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۴/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۵/۲۳

1. Acclimation
2. Desaturase
3. Membrane fluidity



شکل ۱- تصویری شماتیکی از الگوی بیان پروتئین‌های سلول تحت تنش سرما (۴). در دوره سازگاری به سرما بیان پروتئین‌های عمومی سلول (پروتئین‌های غیر شوک سرمایی)، که در شرایط طبیعی بیشتر از پروتئین‌های شوک سرمایی است، به طور موقت مهار شده در حالی که بیان پروتئین‌های شوک سرمایی القا می‌شود اما پس از سازگاری سلول به تنش سرما، الگوی پروتئینی در جهت افزایش بیان پروتئین‌های عمومی و تعدیل بیان پروتئین‌های شوک سرمایی سلول خواهد بود.

دما در مقیاس کوچک است، اتفاق می‌افتد یعنی دمای سازگاری بیشتر از دمای حداقل بوده و در محدوده فیزیولوژیکی قرار دارد. پاسخ‌های اولیه به تنش سرما که عمدتاً وابسته به زمان بوده و در اثر تغییر در محتوی و فعالیت پروتئین‌ها القا می‌شود، اغلب به سرعت تغییر دما و شدت آن بستگی دارد بنابراین شدت و مدت تنش بعنوان عناصر کلیدی در مطالعه تحمل به تنش سرما، در نظر گرفته می‌شود (۲۰-۱۵). تجزیه الگوهای رونویسی *B. subtilis* تحت شوک سرمایی، مجموعه متنوعی از محصولات ژنی را مشخص کرد که در فرآیندهای متابولیکی که سبب سازگاری به سرما می‌شوند، دخیل می‌باشند. این باکتری از گروه گرم مثبت عموماً در خاک وجود دارد و بعلت دارا بودن ساختارهای خاص، شرایط محیطی سخت را به طور موثر تحمل می‌کند (۲۳ و ۲۲).

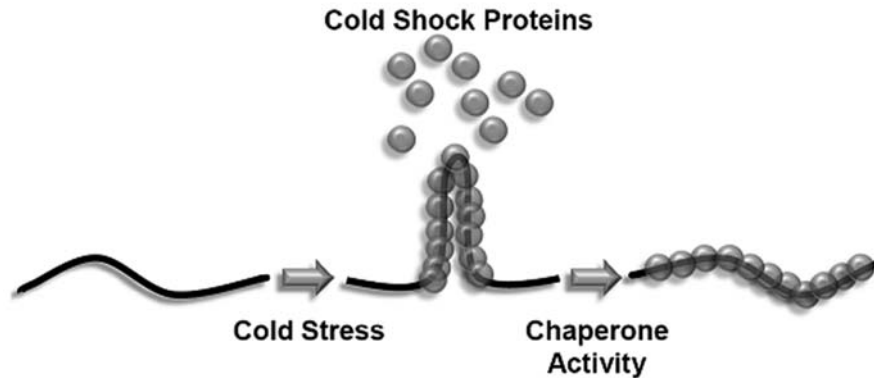
پروتئین‌های شوک سرمایی (Cspها)

Cspها، خانواده‌ای به شدت حفاظت شده از پروتئین‌های کوچک با جرم مولکولی تقریباً ۷/۴ کیلودالتون و متصل به اسید نوکلئیک بوده و از لحاظ ساختاری شامل دومن‌های شوک سرمایی^۷ (Csdها) هستند (۲۵ و ۲۴). این پروتئین‌ها به RNA و DNA تک رشته‌ای^۸ متصل می‌شوند.

غشا می‌شود. تغییر دمای محیط ابتدا توسط سلول احساس می‌شود و سپس به صورت سیگنال به عناصر مسئول، به طور عمده دستگاه‌های رونویسی و ترجمه و بعد از آن به عناصر ساختاری، منتقل می‌شود (۸-۵) یعنی مجموعه خاصی از ژن‌ها بلافاصله بعد از تغییر دما القا می‌شوند و تقریباً به طور همزمان، دستگاه تولید پروتئین کل^۴ یا پروتئین‌های غیر شوک سرمایی در سلول موقتاً مسدود می‌شود. این پدیده اریبی ترجمه^۵ نام دارد که سازوکار آن به طور کامل شناخته نشده است (۱۴-۹ و ۴) (شکل ۱). این شرایط تقسیم سلولی را نیز متاثر نموده و سبب توقف آن می‌شود به طوری که کاهش دما منجر به وقفه‌ای در رشد شده که موجود در طول این فاز وقفه، مجموعه پروتئین‌های سنتز شده را تغییر می‌دهد (۱۵ و ۱۳). در فاز اولیه پاسخ به شوک سرمایی، فاز سرما سازگاری، پروتئین‌های سنتز شده القایی زیادی تولید می‌شود که به آن‌ها پروتئین‌های شوک سرمایی^۶ (Csp) نیز می‌گویند (۲۱). در پایان فاز سرما سازگاری، سنتز Cspها به سطح دائمی کاهش یافته و سلول‌ها شروع به تولید پروتئین‌های عادی خود می‌کنند (شکل ۱) و در نهایت تقسیم سلولی صورت می‌گیرد.

در باکتری‌ها، تغییر دما از ۳۷ به ۱۵ درجه سانتی‌گراد در دوره زمانی کوتاه (چند دقیقه)، شوک سرمایی تعریف می‌شود که در واقع این تغییر از دمای بهینه رشد به دمایی نزدیک به دمای کمینه رشد می‌باشد. گرچه انتظار بر این است که اغلب تغییر فرآیندهای سلولی بعد از تغییر ناگهانی و شدید دما رخ دهد، اما این فرآیندها در طول سرما سازگاری که تغییر طبیعی

4. Bulk proteins
5. Translational bias
6. Cold shock proteins (Csp)
7. Cold shock domain (Csd)
8. Single stranded DNA or RNA



شکل ۲- تصویر شماتیک فعالیت RNA چاپرونی پروتئین‌های شوک سرمایی (۱۱۷). تحت تنش سرما ساختارهای ثانویه در مولکول‌های mRNA ایجاد شده که این ساختارها سبب پایداری RNA و مهار ترجمه می‌شود. با افزایش میزان Csp ها تحت تنش سرما، و جلوگیری از تشکیل ساختارهای ثانویه، بیان ژن‌های تحمل به تنش سرما افزایش می‌یابد.

آن‌ها انجام شده است، فنوتیپ سازگار به سرما ایجاد کند اگرچه این پروتئین در دماهای فیزیولوژیکی نیز فعال است (۳۸-۳۶). معمولاً در حضور آنتی بیوتیک کلرامفنیکل سنتز پروتئین مهار می‌شود اما در مطالعه جیانگ و همکاران (۲۰۰۰) تحت تنش سرما Csp ها به میزان قابل قبولی بیان شدند و بدین ترتیب آن‌ها مطرح کردند که ممکن است mRNA این پروتئین‌ها برای این که توسط آنتی بیوتیک بلوکه شود، بیش از حد کوچک باشد (۳۹ و ۴۰). علاوه بر CspA، که بر فرآیندهای رونویسی تأثیر می‌گذارد، همولوگ‌های CspE و CspG نیز در فرآیند ضد خاتمه^{۱۳} رونویسی شرکت می‌کنند. CspE به دنباله پلی آدنین در انتهای ۳' مولکول mRNA متصل شده و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در حذف پلی نوکلئوتید فسفوریلاز^{۱۴} و RNaseE دخیل است. فرض بر این است که سازوکار ضد خاتمه دهی رونویسی بر اساس جلوگیری از تشکیل ساختارهای ثانویه^{۱۵} در mRNA در حال تشکیل است (۴۱). تحت تنش سرما ساختارهای ثانویه در مولکول‌های mRNA ایجاد شده که این ساختارها سبب پایداری RNA و مهار ترجمه می‌شود. تحت تنش سرما، با افزایش میزان Csp ها و جلوگیری از تشکیل ساختارهای ثانویه، بیان ژن‌های تحمل به تنش سرما افزایش می‌یابد (شکل ۲).

پنج رشته بتا غیر موازی با تشکیل یک صفحه بتا^۹ خمش نوکلئوتیدی^{۱۰} (OB) ایجاد می‌کند (۲۸-۲۶). در ساختارهای سه بعدی Csp₉، دنباله اسید آمینه‌های آروماتیک این موتیف^{۱۱}، یک سطح اتصال نوکلئیک اسیدی ایجاد کرده که توالی‌های متفاوت نوکلئوتیدی را شناسایی می‌کند. در باکتری E.coli تاکنون ۹ عضو از خانواده پروتئینی Csp به ترتیب حروف الفبا CspA تا CspI شناسایی شده‌اند (۲۹). CspE و CspC در دمای فیزیولوژیکی بیان می‌گردد در حالی که CspD تحت شرایط تنش تغذیه‌ای القا می‌شود. CspA، CspB، CspG و CspI اغلب در تنش سرما القا شده و در شرایط شوک سرمایی، میزان آنها دو تا ده برابر می‌شود (۳۰-۳۴).

تحت تنش سرما CspA تقریباً ۱۳ درصد کل پروتئین سنتز شده سلول را تشکیل می‌دهد و غلظت آن از ۵۰ میکرومولار در طول فاز رشد نمایی، به حدود ۱۰۰ میکرومولار می‌رسد (۳۳ و ۳۴). تقریباً همه ژن‌های القا شده تحت تنش سرما در شرایط غیر شوک سرمایی نیز بیان می‌شوند و به نظر می‌رسد که آنها در متابولیسم و تنظیم عمومی سلول فعالیت دارند. ژن‌های CspA اغلب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد رونویسی شده ولی mRNA آن نمی‌تواند به میزان کافی ترجمه شود زیرا ناپایدار بوده و نیمه عمر^{۱۲} آن در دماهای بالا کاهش می‌یابد. اما در تنش سرما mRNA این ژن به پایداری کامل رسیده و ترجمه آن انجام می‌گیرد. همچنین CspA می‌تواند بیان ژن را با اتصال به ناحیه ترجمه نشده ۵' mRNA تنظیم کرده و با این کار امکان ترجمه Csp ها در دماهای پایین فراهم می‌شود (۳۵ و ۳۹ و ۴۰). CspE قادر است در سلول‌هایی که حذف سه گانه پروتئین‌های شوک سرمایی در

9. Beta-barrel

10. Oligonucleotide/oligosaccharide binding fold

11. Motif

12. Half-life

13. Anti-termination

14. Poly nucleotide phosphatase (PNPase)

15. Secondary structures

محل اتصال هنوز به طور کامل مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد EcCspA تمایل دارد برای اتصال به DNA تک رشته به توالی‌های CCAAT و ATTGG متصل شود در حالی که در مورد اتصال به RNA تک رشته این پیوند به صورت غیر اختصاصی است. بررسی‌ها نشان داده است که توالی‌های اختصاصی UUUUU، EcC-AGGGAGGGA و AAAUUU به ترتیب در مورد EcCspB، EcCspC و EcCspE وجود دارند. EcCspD معمولاً به صورت دایمر^{۱۸} در فرم محلول وجود دارد و به DNA و RNA تک رشته متصل می‌شود (۴۶ و ۵۷). اثر متقابل BsCspB با الگوی تک رشته DNA نشان داده است که این پروتئین به طور دلخواه به پلی‌پیریمیدین متصل می‌شود نه الگوی تک رشته DNA پلی‌پورین. تک‌رشته‌های DNA بر پایه تیمین، با خاصیت اتصال بالا مستقل از نمک بوده در حالی که الگوهای تک رشته DNA بر پایه‌ی سیتوزین وابسته به نمک هستند و این موضوع نشان دهنده ترکیب الکترواستاتیک قوی شرکت‌کننده در اثر متقابل DNA و پروتئین است. به نظر می‌رسد BsCspB به رشته‌های ۶ یا ۷ تایی از باز تیمین (DNA تک رشته بر پایه تیمین) متصل شده و این اتصال، اثر متقابل احتمالی بین زنجیره‌های آروماتیک پروتئین با بازهای تیمین را نشان می‌دهد (۲۶) و چنین ارتباط نسبی در توالی (ATCCTACTGATTGGCCAAGGTGCTG) Y-Box25 و در باکتری کولی باسیل نیز دیده شده است (۲۶). در ساختار کریستالی کمپلکس DNA تک رشته غنی از تیمین با BsCspB نشان داده شده است که توالی TTTTTT نه تنها با یک پروتئین BsCspB اتصال می‌یابد بلکه در حالت محلول با دو BsCspB هم می‌تواند اتصال یابد که در این حالت منجر به ایجاد فرم کریستاله می‌شود. در بررسی دقیق‌تر، مشخص شده است که BsCspB به DNA تک رشته با لیگاند جدید TTCTTT متصل می‌شود و علت اتصال قوی BsCspB به DNA تک رشته ای توالی غنی از تیمین نیست، بلکه همان تک زیر واحد باز سیتوزین است که سبب شناسایی DNA تک رشته ای بوسیله پروتئین Csp می‌شود (۵۸).

پروتئین‌های شوک سرمایی در سلول‌های پروکاریوتی

اولین گزارش‌ها در خصوص این که Cspها می‌توانند در تنظیم پاسخ

پروتئین‌های شوک سرمایی نه تنها در باکتری E.coli بلکه در دیگر یوباکتری‌ها مثل باکتری سایکروفیل L. morocytogenes، باکتری مزوفیل B. subtilis، باکتری ترموفیل B. caldolyticus و باکتری‌های بی‌ترموهیل T. maritima نیز یافت می‌شوند (۴۲). سه پروتئین مشابه CspA با اسامی CspB، CspC و CspD در B. subtilis یافت شده است (۴۳). CspC و CspB در پاسخ به شوک سرمایی القا می‌شوند و وجود حداقل یکی از آنها برای حیات سلول ضروری است (۴۴ و ۴۵). CspB در باکتری B. subtilis نقش مهمی در تنش سرما ایفا کرده و عملکردی مشابه CspA در باکتری E. coli دارد (۴۷). حذف CspB منجر به پیدایش فنوتیپ‌های حساس به سرما شده و عملکرد این نوع پروتئین در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با CspD و در دماهای پایین‌تر با CspC تکمیل می‌شود (۴۶-۴۹).

با توجه به پایداری نسبی Cspهای باکتریایی در برابر دنا توره شدن دمایی، آن‌ها به منشأ مزوفیلی، ترموفیلی و هایپرترموفیلی خود در دمای رشد بهینه نیز پاسخ می‌دهند. نقطه ذوب^{۱۶} EcCspA، BcCspB و TmCsp به ترتیب ۵۲، ۶۰، ۷۲، ۹۷ درجه سانتی‌گراد است (۴۹-۵۱). شکل‌گیری گروه‌های یونی خاص در سطح Cspها به پایداری دمایی آن‌ها کمک می‌کند. انجام یک آزمایش در باکتری‌های BcCsp و BsCsp نشان داد که کلاستره^{۱۷} شدن اسید آمینه‌های باردار، مسئول افزایش پایداری دمایی است و تعداد مساوی از اسید آمینه‌های باردار در سطح Cspها تقریباً هیچ اثری بر پایداری دمایی ندارد (۵۲-۵۴). همچنین تنوع دمایی بر ساختار سه بعدی Cspها نیز اثر می‌گذارد. مطالعه ساختار سه بعدی Csp باکتری‌های بی‌ترموهیل T. maritima در پاسخ به دمای بالا و پایین نشان داده که شکل‌گیری مجدد محل اتصال mRNA وابسته به دما است (شکل ۲). شولر و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در بررسی ترمودینامیکی، عوامل انتروپی دخیل در پایداری دمایی TmCsp را، با توجه به همولوژی آن با منشاهای مزوفیلی، شناسایی کردند. همچنین این اطلاعات توسط مطالعات خاموشی تریپتوفان فلورسنت و جهس یافته‌های محل اتصال DNA تک رشته به EcCsp و BsCsp به دست آمده است. همکاری بین اسید نوکلئیک و پروتئین به کمک موتیف‌های RNP1 (K/R-G-F/Y-G/A-F-V/I-X-F/Y) و RNP2 (L/I-F/Y- و V/I-G/K-N/G-L)، به ترتیب در رشته‌های بتا-۲ و بتا-۳، حفاظت شده در همه Cspها انجام می‌گیرد (۲۹ و ۵۵ و ۵۶). اختصاصی بودن

16. Melting temperature (T_m)

17. Clustering

18. Dimer



شکل ۳- مقایسه ساختار Csd در باکتری‌ها و گیاهان (۱۱۷). پروتئین‌های شوک سرمایی در باکتری‌ها تنها از دومین شوک سرمایی تشکیل شده اند و دو موتیف توافقی ۱-RNP و ۲-RNP، فرایند اتصال را انجام می‌دهند. پروتئین‌های شوک سرمایی در گیاهان دارای دومین شوک سرمایی در انتهای آمینی و ناحیه غنی از گلايسین در انتهای کربوکسیلی و چندین توالی مرتبط کننده است.

ناحیه آغازگر اپران‌های قابل القا در سرما متصل شده و رونویسی Csp ها را افزایش می‌دهند. با افزایش Csp ها (در طول فاز سرما سازگاری)، مناطق اتصال DNA در ژن‌های غیر Csp، به وسیله آن‌ها اشغال شده و نواحی آغازگری این ژن‌ها پوشیده می‌شود و در نتیجه از فعالیت RNA پلی مراز و رونویسی این ژن‌ها جلوگیری می‌کند (۶۹ و ۷۰). علاوه بر اثر محدود کننده بر رونویسی، Csp ها اثرات گسترده‌تری بر روی mRNA دارند که به نواحی تک رشته‌ای متمایل هستند. اتصال به محل لوپ ساقه، نیمه عمر RNA را افزایش داده و پایداری آن در برابر تخریب RNase را افزایش می‌دهد. این آنزیم‌ها RNA های دو رشته ای^{۲۲} را شناسایی می‌کنند. همچنین فعالیت Csp ها در ترجمه بیشتر mRNA خودشان در دماهای پایین ضروری بوده و در مطالعه ژن CspA در E.coli دیده شده است (۱۲ و ۷۰). همان طور که قبلاً بحث شد، پایداری رونوشت‌های CspA در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد کاهش می‌یابد ولی در دماهای پایین‌تر افزایش می‌یابد. همگام با فرضیه پذیرفته شده عمومی که ناپایداری رونوشت CspA در دماهای فیزیولوژیکی به علت حضور ساختار ثانویه گسترده است، شکل گیری CspA در mRNA منجر به تأخیر شناسایی RNaseIII (که dsRNA را شناسایی می‌کند) می‌شود (۵ و ۷۱). همچنین در دماهای پایین CspA قادر است به نواحی ترجمه نشده mRNA مولکول متصل شده و از شکل گیری ساختارهای ثانویه القا کننده شکست توسط RNase جلوگیری کند. Csp به بخشی به نام جعبه سرما^{۲۳} در ناحیه ترجمه نشده ژن‌های Csp که به شدت حفاظت شده است، متصل می‌شود. اثر متقابل CspA و mRNA آن به علت تمایل اتصال به زنجیره‌های پلی اوراسیل در جعبه سرما است و در تنش

به تنش سرما در سطح رونویسی در باکتری‌ها نقش ایفا کنند به وسیله درش و همکاران (۵۹) و همچنین آتلانگ و همکاران (۶۰) مطرح شد. آن‌ها ثابت کردند که در اینتروباکتری‌ها^{۱۹}، HNS (پروتئین وابسته به کروماتین که دومین Csd دارد)، به طور دلخواه به DNA متصل شده و در تنظیم پاسخ به تنش سرما شرکت می‌کند. میزان HSN در تنش سرما سه تا چهار برابر شده و رونویسی ژن‌های متعددی را در سلول تحت تاثیر قرار می‌دهد. اینتروباکتری‌ها، باکتری‌های گرم منفی و میله ای شکل بوده و از گروه غیر هوازی‌های اختیاری هستند. نقش Csp در تنظیم رونویسی از طریق همولوژی Csp ها با پروتئین‌های Y-Box که عاملی شناخته شده در رونویسی هستند، ثابت شده است (۶۶-۶۱). علاوه بر توانایی Csp ها در اتصال به نواحی آغازگر ژن‌ها و تنظیم رونویسی (۶۷ و ۶۸)، این پروتئین‌ها می‌توانند به عنوان ضد خاتمه رونویسی در E. coli عمل کنند. Csp ها به عنوان پروتئین‌های مرتبط به اسیدهای نوکلئیک متمایل دارند به DNA یا RNA تک رشته‌ای متصل شوند. از آن جا که تشکیل ساختار ثانویه پایدار به کمک جفت شدن بازی، فرآیندهای رونویسی (و ترجمه) را مهار می‌کند، Csp ها با جلوگیری از تشکیل یا حذف ساختارهای ثانویه به افزایش بیان ژن کمک می‌کنند. این عملکرد Csp ها اغلب عملکرد RNA چاپرونی^{۲۰} نامیده می‌شود که همین نام برای پروتئین‌های دخیل در تاخوردگی پروتئین^{۲۱} نیز به کار می‌رود (شکل ۲). با این وجود، اثر چاپرونی در این دو متفاوت است. چاپرون پروتئینی معمولاً به شکل گیری ساختارهای نوع دوم و سوم مناسب، بعد از ناپایدار کردن ساختارهای اشتباه ثانویه کمک می‌کند، در حالی که RNA چاپرون تنها ساختارهای نوع دوم ناخواسته را از بین می‌برد. اثر Csp ها بر رونویسی ژن‌های غیر القایی با تنش سرما به طور کامل کشف نشده است به طوری که مطالعه در سیستم‌های رونویسی ژن‌ها با آغازگر TV ویژگی مهار کننده Csp ها را نشان می‌دهد. این مدل نقش Csp ها در فرآیند رونویسی را کامل می‌کند. در تنش سرما، Csp ها با

19. Enterobacteria
20. RNA-Chaperone
21. Protein folding
22. Double strand RNA
23. Cold box

شبکه فعالیت‌های آنزیمی - تنظیمی و اثر متقابل پروتئین - پروتئین شدیداً تحت تاثیر تنش قرار می‌گیرند. بدین ترتیب هدف اصلی پاسخ به تنش سرما حفظ و پایداری تعادل قبلی ترکیبات سلولی نیست بلکه ایجاد سریع یک تعادل جدید با یک الگوی جدید از غلظت پروتئین‌ها می‌باشد (۱۲). اگر کاهش دما شدید و سریع باشد (شوک سرمایی واقعی و نه یک سرماخوبی که سازگاری ایجاد می‌کند)، در این زمان با توقف بیان پروتئین‌های عمومی، عوامل بیان پروتئین‌ها (عمدتاً ریبوزومی) جهت تولید الگوی پروتئینی سازگار با دمای جدید فعال می‌شوند. در واقع چنین اثری به صورت آزمایشگاهی مشاهده شده است (۱۲). کاهش شدید بیان پروتئین‌های فیزیولوژیکی در دوره سازگاری مستقیماً با کاهش دما ایجاد شده و منجر به افزایش رمزهای اشتباه^{۲۵} در مرحله تولید شدن ترجمه^{۲۶} می‌شود و همچنین ساختارهای ثانویه mRNA را نیز افزایش می‌دهد. با این وجود شکل‌گیری ساختارهای ثانویه القا شده توسط سرما، سازوکار ناخواسته‌ای برای مسدود کردن بیان پروتئین کل است، در حالی که کاهش تدریجی دما منجر به بلوکه شدن انتخابی بیان ژن نمی‌شود (۷۴). بنابراین به نظر می‌رسد که این سازوکار یک اثر تنظیمی موقت و مستقیم Cspها در رونویسی و ترجمه پروتئین‌ها است که به سرعت در ایجاد الگوی جدید بیان ژن‌ها فعالیت دارد. همچنین توقف ترجمه، از افزایش رمزهای اشتباه که منجر به افزایش سطح پروتئین‌های نادرست می‌شود، جلوگیری کرده و سلول زمان پیدا می‌کند تا با شرایط جدید محیطی سازگار شود و سلول این کار را با تغییر ویژگی‌های ریبوزوم و به وسیله فعالیت پروتئین‌های ویژه مثل Csp و پروتئین‌های Y در E.coli انجام می‌دهد. مطالعه فرایند ترجمه در موجودات مختلف نشان می‌دهد که از لحاظ فیزیولوژیکی در دوره اولیه شوک سرمایی، که غلظت Cspها افزایش می‌یابد، سنتز پروتئین و تولید mRNAهای غیر شوک سرمایی کاهش می‌یابد (۷۵ و ۷۰).

پروتئین‌های شوک سرمایی در سلول‌های یوکاریوتی

Csd یا Cspها علاوه بر باکتری‌ها، در یوکاریوت‌ها نیز یافت می‌شوند. در واقع این دو گروه پروتئینی از انواع قدیمی پروتئین‌هایی هستند که در طول تکامل در موجودات مختلف وجود داشته‌اند. از جمله پروتئین‌های یوکاریوتی دارای Csd می‌توان به خانواده Y-Box و انواع

سرما RNA هلیکاز این پروتئین، با حذف ساختارهای ثانویه، سبب پایداری mRNA می‌شود در حالی که Cspها میزان هضم آنزیمی mRNAهای غیر Csp را در دماهای پایین افزایش می‌دهند (۷۰) به نظر می‌رسد که خاصیت RNA چارپرونی این پروتئین‌ها که سبب حفظ و افزایش سنتز پروتئین می‌شود به تعدادی از ژن‌ها مربوط می‌شود که mRNA آنها دارای موتیف‌های شبیه Cspها یا جعبه‌های سرما است و اتصال ترجیحی به این موتیف‌ها از تاخوردگی به ساختارهای ثانویه جلوگیری می‌کند (۷۰).

در سلول‌های باکتریایی، Cspها به روش‌های مختلفی در فرآیند ترجمه شرکت می‌کنند. مسأله مهم این است که Cspها اثر زیادی بر ترجمه mRNA خود دارند. باز شدن بخش‌های دو رشته‌ای mRNA نه تنها از تخریب توسط RNase جلوگیری می‌کند و به دنبال آن سطح پایه غلظت mRNA را افزایش می‌دهد، بلکه آغاز ترجمه را در مکان‌هایی که ساختارهای ثانویه نامطلوب شکل گرفته‌اند، امکان پذیر می‌کند زیرا Cspها می‌توانند توالی شاین دالگارنو^{۲۴} را بپوشاند (۲۶). سازوکار دیگری که Cspها در افزایش میزان ترجمه خود به کار می‌برند در باکتری B. subtilis یافت شده است. نواحی پایین دست mRNA این ژن با rRNA تماس برقرار کرده و بدین صورت اتصال ریبوزوم به توالی شاین دالگارنو را پایدار می‌کند (۷۱). با این وجود، به موازات افزایش بیان Cspها، فعالیت‌های دیگری نیز در سلول به وسیله آنها انجام می‌گیرد. کاهش دما، ویژگی‌های بیوفیزیکی و بیوشیمیایی سلول را تغییر داده و بنابراین کل مجموعه و سیستم موجود را به شدت دچار تغییر می‌کند. براساس یافته‌های ارمانکو و همکاران (۱۲)، بعد از کاهش دما، سلول با چالش‌های مهمی مواجه می‌شود. از یک طرف، سیالیت غشا کاهش می‌یابد و از طرف دیگر پایداری جفت شدن بازهای اسیدهای نوکلئیک افزایش یافته و ترجمه پروتئین بلوکه می‌شود. در نگاهی تخصصی، مرحله‌ی آغاز و تولید شدن ترجمه شدیداً تحت تأثیر قرار می‌گیرد. افت دما باعث مشکلات شدیدی در بقا و ادامه حیات سلول می‌شود (۷۱ و ۷۲). از آن جایی که Cspها عملکرد مشخصی در متابولیسم غشای سلولی ندارند، بیشترین عملکرد احتمالی آنها در ترجمه پروتئین کل است. در تأیید این فرضیه، وبر و همکاران (۷۳) نشان دادند که تحت تنش سرما اغلب فراموش می‌شود که تغییر دما به طور مستقیم در سیستم پروتئین تأثیر می‌گذارد. تمام تعادل‌های انفرادی و عوامل پایداری به سرعت توسط دما تغییر می‌کنند، بنابراین

24. Shine dalgarno

25. Misreading

26. Elongation

قرار دارند، در تنظیم بیان ژن نقش دارند (۷۶ و ۸۲). اثر متقابل Lin28 و RNA برای نمو، تمایز و همچنین پیشرفت سرطان ضروری است. پروتئین‌های شبیه Csd به عنوان ترکیبات اساسی ماشین ترجمه نقش ایفا می‌کنند (۸۲). تحقیقات نشان می‌دهد که عوامل آغاز ترجمه در یوکاریوت‌ها eIF2، eIF1A، eIF5A (پروتئینی که بعدها مشخص شد که در دوره طویل شدن ترجمه عمل می‌کند) دارای دومن‌های S₁ هستند. eIF2α یکی از سه زیر واحد eIF2، عامل آغاز ترجمه محسوب شده که در همکاری با tRNA (حامل میتونین آغاز کننده) و GTP، کمپلکس آغاز را تشکیل می‌دهد (۸۳). EIF1A در مراحل آغاز ترجمه نقش کلیدی دارد بطوری که دومن S₁ در اتصال EIF1A به زیر واحد ۴۰S ریبوزوم ضروری بوده و ویژگی اتصال به RNA دارد. eIF5A دارای یک دومن S₁ در انتهای کربوکسیل و دارای اسید آمینه هیپوسین^{۳۱} در انتهای آمینی خود می‌باشد. این تنها پروتئین یوکاریوتی است که دارای اسید آمینه هیپوسین بوده و به نظر می‌رسد در طویل سازی ترجمه نقش دارد به طوری که اغلب فعالیت طویل سازی به اسید آمینه هیپوسین وابسته است (۷۶ و ۸۴). یکی دیگر از پروتئین‌های یوکاریوتی UNR است که در گونه‌های مختلف وجود دارد. این پروتئین‌ها دارای ۵ دومن Csd بسیار حفاظت شده بوده به طوری که دومن RNP1 و RNP2 در اکثر موجودات کاملاً مشابه است و در تنظیم ترجمه و پایداری mRNA نقش دارد (۸۵). پروتئین‌های گیاهی اغلب شامل دومن Csd در انتهای آمینی و نواحی غنی از گلیسین در انتهای کربوکسیلی هستند و به وسیله Zinc-fingerها از هم جدا می‌شوند در حالی که پروتئین‌های شوک سرمایی در باکتری‌ها تنها از دومن شوک سرمایی تشکیل شده اند (شکل ۳). مطالعه پروتئین شوک سرمایی گندم (WCsp1) نشان می‌دهد که میزان آن در دوره سازگاری در سطح رونویسی و در سطح ترجمه افزایش می‌یابد. Csp‌های گندم و آرابیدوپسیس که در هسته مستقر هستند، به طور مستقیم در رونویسی نقش دارند در حالی که نقش آن در ترجمه هنوز به خوبی مشخص نشده است. با این وجود Csp‌های گیاهی به عنوان چاپرون در طول تنش سرما نقش ایفا می‌کنند برای مثال WCsp1 به علت قرار گرفتن بر روی شبکه آندوپلاسمی زیر می‌تواند به

فاکتورهای رونویسی یوکاریوتی (eIF5A، eIF2، eIF1A)، پروتئین‌های اگزوزوم^{۲۷} سازنده RNA ریبوزومی، GRP2 و UNR اشاره کرد. ساختار CSD در همه انواع یوکاریوتی مشابه ساختار پروکاریوتی آن می‌باشد. Csd نوعی مولکول متصل شونده به اسید نوکلئیک بوده که در یوکاریوت‌ها از لحاظ ساختاری و عملکرد مشابه S₁ دومن‌های باکتریایی است. پروتئین‌های Csd از یک نسخه Csd چند منظوره در باکتری‌ها تا چندین نسخه Csd با قدرت ترکیب پذیری بالا در یوکاریوت‌ها تکامل یافته اند. یکی از Csd‌های یوکاریوتی که از لحاظ عملکرد بیشترین شباهت را به Csp‌های باکتریایی دارد، GRP2 غنی از گلیسین در آرابیدوپسیس^{۲۸} است. این پروتئین یک عامل نوکلئوسیتوپلاسمی با فعالیت RNA چاپرونی است که تحت تنش سرما فعال می‌شود. به علاوه این پروتئین برای نمو گل و بذری ضروری است. GRP2 دارای یک Zinc-finger و دو دومن غنی از گلیسین و دو دنباله (۷۶-۷۸) می‌باشد.

خانواده Y-Box شامل سه گروه DBPA، DBPB و DBPC (FRGY2) است که معروفترین آن‌ها (YB-1) و DBPC (FRGY2) است که معروفترین آن‌ها YB-1 است. YB-1 به عنوان ترکیب اصلی mRNPها (ذرات ریبونوکلئوپروتئین سیتوپلاسمی) بوده و همچنین در پیرایش mRNA اولیه و پایداری و ترجمه mRNA نقش دارد و به شدت در طول تکامل حفاظت شده است (۷۶ و ۷۹-۸۰). YB-1 دارای یک CSD بوده و تمایل دارد به توالی‌های تک رشته‌ای غنی از پریمیدین متصل شود. خانواده Y-Box در ذوب RNA و DNA و فعالیت‌های تبادل قطعات نیز نقش دارند (۸۱ و ۸۲) و همچنین به عنوان تنظیم کننده دارای انعطاف پذیری خاصی هستند به طوری که هم می‌توانند ترجمه را افزایش داده و هم مانع انجام آن شوند که این عمل بستگی به میزان mRNA هدف دارد. در مواقعی که نسبت YB-1/mRNA کم است، YB-1 آغاز ترجمه را ارتقا می‌بخشد در حالی که افزایش این نسبت به شدت مانع عمل ترجمه می‌شود (۷۶ و ۸۱).

Lin28 پروتئین سیتوپلاسمی در *Caenorhabditis elegans* بوده و با همولوگ‌های خود در مگس سرکه، موش و انسان بسیار حفاظت شده است (۸۳). این پروتئین دارای یک Csd و دو موتیف Zinc-finger می‌باشد و در تنظیم متابولیسم میکروRNA^{۲۰} دخیل است. miRNAها، RNAهای کوچکی هستند که با هیبرید شدن به مناطقی که اغلب در ناحیه غیر ترجمه شونده^۳ در mRNA هدف

27. Exosome proteins

28. Arabidopsis thaliana

29. Splicing

30. Micro RNA (miRNA)

31. Hipusine

راسی، نمو بذر و گل و جوانه زنی بذر نقش دارد (۸۹ و ۸۶ و ۳).

نتیجه گیری

تنش محیطی سرما، یکی از عوامل محدود کننده بقا و رشد بوده و نقش مهمی در توزیع و پراکنش اکولوژیکی موجودات دارد. در شرایط تنش، موجودات زنده و به خصوص گیاهان پاسخ‌های متعددی در سطوح مولکولی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی بروز داده و بدین وسیله ثبات خود را حفظ می‌کنند. انجام بخش عمده ای از مکانیسم‌های مختلف پاسخ سلول مستلزم حضور و اثر مستقیم یا غیر مستقیم پروتئین‌ها است که یکی از مهم‌ترین آن‌ها Csp ها می‌باشند. بنابراین شناخت و درک مسیرهای پاسخ به تنش سرما و اثرات متقابل بین آنها، که می‌تواند هم به کامل شدن و هم به هدایت دقیق تر برنامه‌های اصلاح نباتات و مهندسی ژنتیک در زمینه تنش‌های محیطی منجر شود ضروری به نظر می‌رسد. Csp ها در موجودات زنده از باکتری‌ها گرفته تا موجودات عالی، با اتصال به اسیدهای نوکلئیک واسطه انجام فرآیندهای سلولی متنوعی هستند. این پروتئین‌ها در رونویسی، ترجمه و فرآیندهای وابسته به DNA مثل نوترکیبی و ترمیم فعالیت دارند. یکی از مهم‌ترین نقش‌های Csp ها، القای تحمل و سازگاری به تنش سرماست که البته جزئیات آن در گیاهان به نظر پیچیده بوده و نیازمند تحقیقات بیشتری است.

طور غیر مستقیم در ترجمه شرکت کنند. پروتئین NAB₁ نوعی Csp در کلایدوموناس است که ترجمه mRNA پروتئین متصل به کلروفیل II را در مرحله پیش از آغاز ترجمه، با اتصال آن به mRNA های ترجمه نشده، متوقف می‌کند (۸۶).

عناصر تنظیمی و پروتئین‌های دخیل در تنظیم ژن Csp گیاهی هنوز به خوبی مشخص نشده است. اما تجزیه مقایسه ای بیان ژن در اکوتیپ‌های آراییدوپسیس تالیانا کاهش هزار برابری بیان ژن در اکوتیپ Atcsp4/AtGRP2b را در اکوتیپ بومی نشان می‌دهد. همچنین Atcsp3 به عنوان یک تنظیم کننده سرما سازگاری شناخته شده است (۸۷ و ۸۶). Csp ها علاوه بر القای تحمل به تنش سرما، نقش‌های دیگری را نیز ایفا کنند. از آن جمله می‌توان به نقش Csp های باکتریایی (CspC و CspE) در حفاظت از ساختار کروموزوم و همانندسازی DNA اشاره کرد (۸۸). YB-1 یوکاریوتی نیز در متابولیسم DNA نقش ایفا کرده و با حرکت خود از سیتوپلاسم به هسته، به مواد شیمیایی تخریب کننده DNA و نور UV پاسخ داده و در ترمیم، نوترکیبی و همانندسازی DNA فعالیت دارند. در گیاهان، Csp ها نقش‌های دیگری نیز دارند. برای مثال ژن At4g38680 در آراییدوپسیس در مناطق مریستمی فعالیت کرده و هم چنین در زمان گل دهی، چیرگی

References

1. Ulusu NN, Tezcan EF. Cold Shock Proteins. Turk J Med Sci 2001; 31:283-290.
2. Thieringer HA, Jones PG, Inouye M. Cold Shock and Adaptation. BioEssays 1998; 20:49-57.
3. Heidarvand L, Maali amiri R. What happen in plant molecular response to cold stress? Acta physiol plant 2010; 32:419-431.
4. Horn G, Hofweber R, Kremer W, Kalbitzer HR. Structure and function of bacterial cold shock proteins. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 1457-1470.
5. Jones PG, VanBogelen RA, Neidhardt FC. Induction of proteins in response to low temperature in Escherichia coli. J Bacteriol 1987; 169, 2092-2095.
6. Kaan T, Homuth G, Mader U, et al. Genome-wide transcriptional profiling of the Bacillus subtilis cold-shock response. Microbiology 2002; 148, 3441-3455.
7. Beckering CL, Steil L, Weber MH, et al. Genomewide transcriptional analysis of the cold shock response in Bacillus subtilis. J Bacteriol 2002; 184, 6395-402.
8. Budde I, Steil L, Scharf C, et al. Adaptation of Bacillus subtilis to growth at low temperature: a combined transcriptomic and proteomic appraisal. Microbiology 2006; 152, 831-853.
9. Weber MH, Marahiel MA. Coping with the cold: the cold shock response in the Gram-positive soil bacterium Bacillus subtilis. Philos. Trans.R. Soc Lond BBiol Sci 2002; 357, 895-907.
10. Thieringer HA, Jones PG, Inouye M. Cold shock and adaptation. Bioessays 1998; 20, 49-57.
11. Graumann PL, Marahiel MA. A superfamily of proteins that contain the cold-shock domain. Trends Biochem Sci 1998; 23, 286-290.
12. Ermolenko DN and Makhatadze GI. Bacterial cold-shock proteins. Cell. Mol. Life Sci 2002; 59, 1902-1913.
13. Maali Amiri R, Yur'eva NO, Shimshilashvili KR, et al. Expression of acyl-lipid $\Delta 12$ -desaturase gene in prokaryotic and eukaryotic cells and its effect on cold stress tolerance of potato. Journal of Integrative Plant Biology 2010; 52:289-297.
14. Nazari MR, Habibpour Mehraban F, Maali Amiri R, Zeinali Khaneghah H. Preliminary evaluation of response in desi chickpea genotypes for low temperature stress. Iranian Journal of Field Crop Science 2011;

- 41:699-706.
15. Fukushima H, Martin CE, Iida H, et al. Changes in membrane lipid composition during temperature adaptation by a thermotolerant strain of *Tetrahymena pyriformis*. *Biochim Biophys Acta* 1976; 431: 165-79.
 16. Kasai R, Kitajima Y, Martin CE, et al. Molecular control of membrane properties during temperature acclimation. membrane fluidity regulation of fatty acid desaturase action? *Biochemistry* 1976; 15: 5228-33.
 17. Maali-Amiri R, Goldenkova-Pavlova IV, Pchelkin VP, Tsydendambaev VD, et al. Lipid fatty acid composition of potato plants transformed with the $\delta 12$ -desaturase gene from cyanobacterium. *Russian Journal of Plant Physiology* 2007; 54: 678-685.
 18. Maali R, Schimschilaschwili HR, Pchelkin VP, Tsydendambaev VD, et al. Comparative expression in *Escherichia coli* of the native and hybrid genes for Acyl-Lipid $\Delta 9$ - desaturase. *Russian Journal of Genetics*. 2007; 43:121-126.
 19. Shaw MK, Ingraham JL. Synthesis of macromolecules by *Escherichia coli* near the minimal temperature for growth. *J Bacteriol* 1967; 94: 157-64.
 20. Weber MH and Marahiel MA. Bacterial cold shock responses. *Sci Prog* 2003; 86, 9-75.
 21. Aguila PS, Hernandez-Arriaga AM, Cybulski LE, et al. Molecular basis of thermosensing: a two-component signal transduction thermometer in *Bacillus subtilis*. *J EMBO* 2001; 20, 1681-1691.
 22. Mansilla MC, Cybulski LE, Albanesi D, et al. Control of membrane lipid fluidity by molecular thermosensors. *J Bacteriol* 2004; 186, 6681-6688.
 23. Hunger K, Beckering CL and Marahiel MA. Genetic evidence for the temperature-sensing ability of the membrane domain of the *Bacillus subtilis* histidine kinase DesK. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 230, 41-46.
 24. Perl D, Welker C, Schindler T, et al. Conservation of rapid two-state folding in mesophilic, thermophilic and hyperthermophilic cold shock proteins. *Nat Struct Biol* 1998; 5, 229-235.
 25. Lim J, Thomas T, Cavicchioli R. Low temperature regulated DEAD-box RNA helicase from the Antarctic archaeon, *Methanococcus burtonii*. *J Mol Biol* 2000; 297, 553-567.
 26. Lopez MM, Yutani K and Makhatadze GI. Interactions of the cold shock protein CspB from *Bacillus subtilis* with single-stranded DNA. *J Biol Chem* 2001; 276, 15511-15518.
 27. Zeeb M and Balbach J. Single-stranded DNA binding of the cold-shock protein CspB from *Bacillus subtilis*: NMR mapping and mutational characterization. *Protein Sci* 2003; 12, 112-123.
 28. Von Kçnig K. Charakterisierung der Oligonucleotidbindung durch das K-lteschockprotein aus *Thermotoga maritima*. Universit-t Regensburg Januar 2003.
 29. Schroder K, Graumann P, Schnuchel A, et al. Mutational analysis of the putative nucleic acid-binding surface of the cold-shock domain, CspB, revealed an essential role of aromatic and basic residues in binding of single-stranded DNA containing the Y-box motif. *Mol Microbiol* 1995; 16, 699-708.
 30. Lee SJ, Xie A, Jiang W, et al. Family of the major cold-shock protein, Cell. Mol. Life Sci. Vol. 64, 2007, Review Article 1467 CspA (CS7.4), of *Escherichia coli*, whose members show a high sequence similarity with the eukaryotic Y-box binding proteins. *Mol Microbiol* 1994; 11, 833-839.
 31. Nakashima K, Kanamaru K, Mizuno T, et al. novel member of the cspA family of genes that is induced by cold shock in *Escherichia coli*. *Bacteriology* 1996; 178, 2994 – 2997.
 32. Wang N, Yamanaka K, Inouye M. CspI, the ninth member of the CspA family of *Escherichia coli*, is induced upon cold shock. *J Bacteriol* 1999; 181, 1603-1609.
 33. Brandi A, Spurio R, Gualerzi CO and Pon CL. Massive presence of the *Escherichia coli* -major cold shock protein- CspA under non-stress conditions. *J EMBO* 1999; 18, 1653-1659.
 34. Goldstein J, Pollitt NS, Inouye M. Major cold shock protein of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87, 283-287.
 35. Bae W, Jones PG, Inouye M. CspA, the major cold shock protein of *Escherichia coli*, negatively regulates its own gene expression. *J Bacteriol* 1997; 179, 7081-7088.
 36. Mitta M, Fang L, Inouye M. Deletion analysis of cspA of *Escherichia coli*: requirement of the AT-rich UP element for cspA transcription and the downstream box in the coding region for its cold shock induction. *Mol Microbiol* 1997; 26, 321-335.
 37. Xia B, Ke H, Inouye M. Acquirement of cold sensitivity by quadruple deletion of the cspA family and its suppression by PNPase S1 domain in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 2001; 40, 179-188.
 38. Phadtare S, Inouye M, Severinov K. The mechanism of nucleic acid melting by a CspA family protein. *J Mol Biol* 2004; 337, 147-155.
 39. Jiang W, Jones P, Inouye M. Chloramphenicol induces the transcription of the major cold shock gene of *Escherichia coli*, CspA. *J Bacteriol* 1993; 175, 5824-5828.
 40. Etchegaray JP, Inouye M. CspA, CspB, and CspG, major cold shock proteins of *Escherichia coli*, are

- induced at low temperature under conditions that completely block protein synthesis. *J Bacteriol* 1999; 181, 1827-1830.
41. Feng Y, Huang H, Liao J, et al. Escherichia coli poly(A)-binding proteins that interact with components of degradosomes or impede RNA decay mediated by polynucleotide phosphorylase and RNase E. *J Biol Chem* 2001; 276, 31651-31656.
 42. Fujii S, Nakasone K, Horikoshi K. Cloning of two cold shock genes, *cspA* and *cspG*, from the deep-sea psychrophilic bacterium *Shewanella violacea* strain DSS12. *FEMS Microbiol Lett* 1999; 178, 123-128.
 43. Kunst F, Ogasawara N, Moszer I, et al. The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Nature* 1997; 390, 249 – 256.
 44. Graumann P, Wendrich TM, Weber MH, et al. A family of cold shock proteins in *Bacillus subtilis* is essential for cellular growth and for efficient protein synthesis at optimal and low temperatures. *Mol Microbiol* 1997; 25, 741-756.
 45. Schnuchel A, Wiltscheck R, Ceisch M, et al. Structure in solution of the major cold-shock protein from *Bacillus subtilis*. *Nature* 1993; 364, 169-171.
 46. Yamanaka K, Zheng W, Crooke E, et al. *CspD*, a novel DNA replication inhibitor induced during the stationary phase in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 2001; 39, 1572-1584.
 47. Willimsky G, Bang H, Fischer G, et al. Characterization of *cspB*, a *Bacillus subtilis* inducible cold shock gene affecting cell viability at low temperatures. *J Bacteriol* 1992; 174, 6326-6335.
 48. Yamanaka K, Fang L, Inouye M. The *CspA* family in *Escherichia coli*: multiple gene duplication for stress adaptation. *Mol Microbiol* 1998; 27, 247-255.
 49. Perl D, Welker C, Schindler T, et al. Conservation of rapid two-state folding in mesophilic, thermophilic and hyperthermophilic cold shock proteins. *Nat Struct Biol* 1998; 5, 229-235.
 50. Makhatadze GI, Mahariel MA. Effect of pH and phosphate ions on self-association properties of the major Cell. *Mol Life Sci Vol* 64, 2007 Review Article 1469 cold-shock protein from *Bacillus subtilis*. *Protein Sci* 1994; 3, 2144-2147.
 51. Chatterjee S, Jiang W, Emerson SD, et al. The backbone structure of the major cold-shock protein CS4.7 of *E. coli* in solution includes extensive β -sheet structure. *J Biochem* 1993; 114, 663-669.
 52. Schmid SR, Linder P. D-E-A-D protein family of putative RNA helicases. *Mol Microbiol* 1992; 6, 283-291.
 53. Kremer W, Schuler B, Harrieder S, et al. Solution NMR structure of the cold-shock protein from the hyperthermophilic bacterium *Thermotoga maritima*. *Eur J Biochem* 2001; 268, 2527-2539.
 54. Jung A, Bamann C, Kremer W, et al. High-temperature solution NMR structure of TmCsp. *Protein Sci* 2004; 13, 342-350.
 55. Ermolenko DN, Makhatadze GI. Bacterial cold-shock proteins. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59, 1902-1913.
 56. Bandziluis RJ, Swanson MS, Dreyfuss G. RNA-binding proteins as developmental regulators. *Genes Dev* 1989; 3, 431-437.
 57. Phadtare S, Inouye M. Sequence-selective interactions with RNA by *CspB*, *CspC* and *CspE*, members of the *CspA* family of *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1999; 33, 1004-1014.
 58. Max KEA, Zeeb M, Bienert R, et al. T-rich DNA single strands bind to a preformed site on the bacterial cold shock protein BsCspB. *J Mol Biol* 2006; 360, 702-714.
 59. Dersch P, Kneip S, Bremer E. The nucleoid-associated DNA binding protein HNS is required for the efficient adaptation of *Escherichia coli* K-12 to a cold environment. *Mol Gen Genet* 1994; 245, 255-259.
 60. Atlung T, Ingmer H. HNS: a modulator of environmentally regulated gene expression. *Mol Microbiol* 1997; 24, 7-17.
 61. Pon CL, Calogero RA, Gualerzi CO. Identification, cloning, nucleotide sequence and chromosomal map location of *hns*, the structural gene for *Escherichia coli* DNA binding protein HNS. *Mol Gen Genet* 1988; 212, 199-202.
 62. Friedrich K, Gualerzi CO, Lammi M, et al. Proteins from the prokaryotic nucleoid. Interaction of nucleic acids with the 15 kDa *Escherichia coli* histone like protein HNS. *FEBS Lett* 1988; 229, 197 – 202.
 63. Matsumoto K, Wolffe AP. Gene regulation by Y box proteins: coupling control of transcription and translation. *Trends Cell Biol* 1998; 8, 318-323.
 64. Dooley S, Said HM, Gressner AM, et al. Y-box protein-1 is the crucial mediator of antifibrotic interferon-gamma effects. *J Biol Chem* 2006; 281, 1784-1795.
 65. Kandror O, DeLeon A, Goldberg AL. Trehalose synthesis is induced upon exposure of *Escherichia coli* to cold and is essential for viability at low temperatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99, 9727-9732.
 66. Karlson D, Imai R. Conservation of the cold shock domain protein family in plants. *Plant Physiol* 2003; 131, 12 -15.
 67. La Teana A, Brandi A, Falconi M, et al. Identification of a cold shock transcriptional enhancer of the *Escherichia coli* gene encoding nucleoid protein HNS. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88, 10907-10911.
 68. Jones PG, Cashel M, Glaser G, et al. Function of a relaxed-like state following temperature downshifts in

- Escherichia coli. J Bacteriol 1992; 174, 3903-3914.
69. Phadtare S, Severinov K. Extended -10 motif is critical for activity of the cspA promoter but does not contribute to low-temperature transcription. J Bacteriol 2005; 187, 6584-6589.
 70. Hofweber R, Horn G, Langmann T, et al. The influence of cold shock proteins on transcription and translation studied in cell-free model systems. J FEBS 2005; 272, 4691-4702.
 71. Broeze RJ, Solomon CJ, Pope DH. Effects of low temperature on in vivo and in vitro protein synthesis in Escherichia coli and Pseudomonas fluorescens. J Bacteriol 1978; 134, 861-874.
 72. Jones PG, Inouye M. RbfA, a 30S ribosomal binding factor, is a cold shock protein whose absence triggers the cold shock response. Mol Microbiol 1996; 21, 1207-1218.
 73. Weber MH, Beckering CL, Marahiel MA. Complementation of cold shock proteins by translation initiation factor IF1 in vivo. J Bacteriol 2001; 183, 7381-7386.
 74. Spirin AS. Ribosomes KI-ver. New York 1999.
 75. Agafonov DE, Kolb VA, Spirin AS. Ribosome-associated protein that inhibits translation at the aminoacyl-tRNA binding stage. EMBO 2001; 2, 399-402.
 76. Mihailovich M, Militti C, Gabaldo'n T, et al. Eukaryotic cold shock domain proteins: highly versatile regulators of gene expression. BioEssays 2010; 32:109-118.
 77. Fusaro AF, Bocca SN, Ramos RL, et al. AtGRP2, a cold-induced nucleo-cytoplasmic RNA-binding protein, has a role in flower and seed development. Planta 2007; 225: 1339-51.
 78. Sasaki K, Kim MH, Imai R. Arabidopsis cold shock domain protein2 is a RNA chaperone that is regulated by cold and developmental signals. Biochem Biophys Res Commun 2007; 364: 633-8.
 79. Coles LS, Diamond P, Occhiodoro F, et al. Cold shock domain proteins repress transcription from the GM-CSF promoter. Nucleic Acids Res 1996; 24: 2311-7.
 80. Matsumoto K, Wolffe AP. Gene regulation by Y-box proteins: coupling control of transcription and translation. Trends Cell Biol 1998; 8: 318- 23.
 81. Kloks CP, Spronk CA, Lasonder E, et al. The solution structure and DNA binding properties of the cold shock domain of the human Y-box protein YB-1. J Mol Biol 2002; 316: 317-26.
 82. Moss EG, Lee RC, Ambros V. The cold shock domain protein Lin-28 controls developmental timing in C. elegans and is regulated by the lin-4 RNA. Cell 1997; 88: 637-46.
 83. Dar AC, Dever TE, Sicheri F. Higher-order substrate recognition of eIF2alpha by the RNA dependent protein kinase PKR. Cell 2005; 122: 887-900.
 84. Pestova TV, Lorsch JR, Cut H. The mechanism of translation initiation in eukaryotes. In Mathews MB, Sonenberg N, Hershey JWB. eds; Translational Control in Biology and Medicine, 3rd edition. Cold Spring Harbor NY Cold Spring Harbor Laboratory Press pp 2007; 87-128.
 85. Evans JR, Mitchell SA, Spriggs KA, et al. Members of the poly (rC) binding protein family stimulate the activity of the c-myc internal ribosome entry segment in vitro and in vivo. Oncogene 2003; 22: 8012-20.
 86. Chaikam V, Karlson DT. Comparison of structure, function and regulation of plant cold shock domain proteins to bacterial and animal cold shock domain proteins. <http://bmbreports.org> 2009.
 87. Park SJ, Kwak KJ, Oh TR, et al. Cold shock domain proteins affect seed germination and growth of Arabidopsis thaliana under abiotic stress conditions. Plant Cell Physiol 2009; 50, 869-878.
 88. Hu KH, Liu E, Dean K., et al. Overproduction of three genes leads to camphor resistance and chromosome condensation in Escherichia coli. Genetics 1996; 143, 1521-1532.
 89. Fusaro AF, Bocca SN, Ramos RL, et al. AtGRP2, a cold induced nucleocytoplasmic RNA binding protein, has a role in flower and seed development. Planta 2007; 225, 1339-1351.