

ORIGINAL ARTICLE

Biochemical and molecular mechanisms of hibernation; Survival without food and water in the cold

Mehdi Basaki*

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Correspondence

Mehdi Basaki

Email: m.basaki@tabrizu.ac.ir

How to cite

Basaki, M. (2024). Biochemical and molecular mechanisms of hibernation; Survival without food and water in the cold. *Experimental Animal Biology*, 13(49), 41-51.

ABSTRACT

A review on hibernation was done by extensive search in main databases, using appropriate keywords and reading the newer and more cited articles from more reliable journals. This review investigated biochemical and molecular strategies of hibernating mammals to combat cold and lack of food and water. Growth and survival in times of resource scarcity require behavioral, physiological, cellular, and molecular adaptation in a relatively short time. Hibernation is a set of physiological strategies that allow animals to live in cold and lack food and water. Mammalian hibernation is a physiological state during which animals repeatedly experience periods of torpor and Interbout arousal. Hibernation varies in different kinds of animals. The inactive periods of heterotherms are more like deep sleep than hibernation. Voluntary hibernators enter a dormant period only when food resources are low, the weather is cold, and the season is changing. Obligate hibernators enter the inactive period seasonally, regardless of food availability, ambient temperature, and photoperiod. Obligate hibernating mammals can slow their metabolism, lower their body temperature, and fall into a torpor state. The energy supply is mainly made from fats stored pre-hibernation in this stage. This is associated with the upregulation of enzymes responsible for carbohydrate metabolism and the downregulation of enzymes responsible for fatty acid oxidation during hibernation. Non-stimulation of smell, taste, and oral-pharyngeal and digestive nerves and hormones such as leptin and insulin play a role in the neural suppression of feeding behavior from the hypothalamus. As water leaves the muscles, the plasma osmolality of hibernating animals decreases. Reducing blood osmolality acts as a thirst-suppression message to the brain. Hibernations are tolerant to cold both behaviorally and at the cellular level because the sensory neurons in these animals are less sensitive to cold. Also, hibernators have less cold-sensitive neurons in their hypothalamus. Hibernation is not simply a reduction in body temperature and vital parameters, but an active process that is seasonally regulated at the cellular and molecular levels. This seasonal adaptation is controlled by hormonal, neural, genetic, and epigenetic regulations. As different kinds of animals can hibernate, comparative studies are necessary to discover the central events of hibernation. What we have learned from the mechanism of animals hibernation can be used to develop methods to improve human health. Hibernation strategies can help reduce muscle and bone disuse atrophy, increase limb preservation time, fight obesity, and prevent reperfusion injury following myocardial infarction and stroke. Many questions about hibernation remain to be addressed in future research.

KEYWORDS

Hibernation, torpor, mechanism, metabolism, cold.

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

مکانیسم‌های بیوشیمیایی و مولکولی خواب زمستانی؛ بقا بدون آب و غذا در سرما

مهدی بساکی*

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه، تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

با جستجوی گسترده در پایگاه‌های اطلاعاتی مهم و بررسی مقالات جدیدتر، با ارجاع بیش‌تر و از مجلات معتبرتر مروری بر خواب زمستانی انجام شد. این مرور به بررسی استراتژی‌های بیوشیمیایی و مولکولی پستانداران زمستان‌خواب برای مقابله با سرما و کمبود غذا و آب پرداخته است. رشد و بقا در مواقع کمبود منابع نیازمند سازگاری رفتاری، فیزیولوژیکی، سلولی و مولکولی در مدت زمان نسبتاً کوتاهی است. خواب زمستانی مجموعه‌ای از استراتژی‌های فیزیولوژیکی است که به حیوانات اجازه می‌دهد در سرما و کمبود غذا و آب زندگی کنند. انواع خواب زمستانی در حیوانات مختلف متفاوت است. پستانداران زمستان‌خواب می‌توانند متابولیسم خود را کُند کنند، دمای بدنشان را کاهش دهند و به حالت خفتگی بروند. در این مرحله تأمین انرژی به‌طور عمده از چربی‌های ذخیره‌شده در دوره قبل از خواب زمستانی صورت می‌گیرد. همچنین سیستم عصبی-هورمونی گرسنگی، تشنگی و احساس سرما را در زمستان‌خواب‌ها سرکوب می‌کند. خواب زمستانی تنها کاهش دمای و سایر پارامترهای حیاتی بدن نیست، بلکه یک فرایند فعال است که به‌صورت فصلی در سطوح سلولی و مولکولی تنظیم می‌شود. آموخته‌های ما از مکانیسم خواب زمستانی در حیوانات می‌تواند برای توسعه روش‌های بهبود سلامت انسان استفاده شوند. استراتژی‌های خواب زمستانی می‌توانند به کاهش آتروفی ناشی از عدم استفاده از عضلات و استخوان‌ها، افزایش زمان نگهداری اندام، مبارزه با چاقی و جلوگیری از آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد به‌دنبال انفارکتوس میوکارد و سکنه مغزی کمک کنند. بسیاری از سؤالات در مورد خواب زمستانی باقی مانده است که باید در پژوهش‌های آینده موردتوجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی

خواب زمستانی، خفتگی، مکانیسم، متابولیسم، سرما.

نویسنده مسئول:

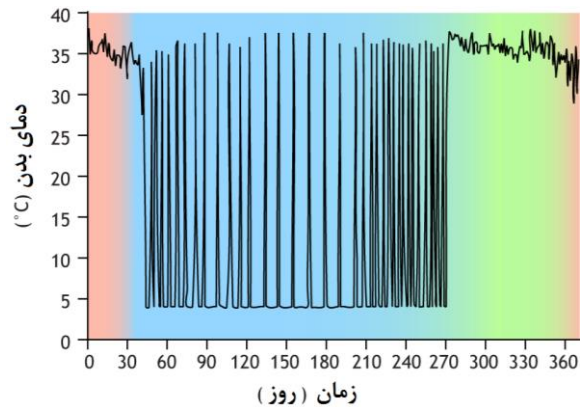
مهدی بساکی

رایانامه: m.basaki@tabrizu.ac.ir

استناد به این مقاله:

بساکی، مهدی (۱۴۰۳). مکانیسم‌های بیوشیمیایی و مولکولی خواب زمستانی؛ بقا بدون آب و غذا در سرما. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، ۱۳(۴۹)، ۴۱-۵۱.

خفاش^۴، که وزنی حدود ۵۰ گرم دارد و در ۱۷ درجه شمال استوا زندگی می‌کند، عموماً به مدت سه ماه به خواب زمستانی می‌رود دوره‌های عدم فعالیت یک هفته‌ای و برانگیختگی دو ساعته را تجربه می‌کند (Shankar et al., 2023).



شکل ۱. تغییرات فصلی دمای بدن در یک حیوان زمستان خواب. در طول تابستان (سبز)، حیوان فعال است (دمای بدن ۳۷ درجه سانتی‌گراد). پس از گذراندن دوره هتروترمی (قرمز) در زمستان به خواب زمستانی می‌رود (آبی). در خواب زمستانی، حیوان بین دوره خفتگی (۴ درجه سانتی‌گراد) و برانگیختگی (۳۷ درجه سانتی‌گراد) در نوسان است (۳).

روش‌شناسی پژوهش

با استفاده از کلمات کلیدی خواب زمستانی (Hibernation)، زمستان خواب (Hibernator)، خفتگی (Torpor)، مکانیسم، متابولیسم، انرژی، غذا و سرما یک جستجوی گسترده در پایگاه‌های اطلاعاتی مهم از جمله PubMed، google scholar و Web of Science انجام شد. بازه زمانی خاصی برای جمع‌آوری اطلاعات در نظر گرفته نشد. پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، مقالات تکراری، غیر مرتبط با موضوع، غیرانگلیسی و مقالاتی که امکان دسترسی به متن کامل آن‌ها وجود نداشت از مطالعه حذف شدند. از مقالات جدیدتر، با ارجاع بیشتر و از مجلات معتبرتر استفاده شد.

چرا حیوانات به خواب زمستانی می‌روند؟

خواب زمستانی این امکان را به حیوانات می‌دهد که بتوانند در محیط‌های غیرقابل سکونت، جایی که با چالش‌های دمایی شدید و کمبود آب و غذا روبه‌رو می‌شوند، زندگی کنند. جایگزین خواب زمستانی مهاجرت است، که در آن حیوانات برای دوری از

مقدمه

خواب زمستانی یا Hibernation از کلمه لاتین Hibernare به معنای "گذراندن زمستان" یا "زمستان‌گذری" گرفته شده است. کلمه خواب زمستانی اولین بار توسط ارسطو فیلسوف یونانی (۳۵۰ قبل از میلاد مسیح) استفاده شد. سیصد سال بعد، طبیعت‌شناس رومی، پلینی بزرگ، حیواناتی را نیز توصیف کرد که زمستان را در خواب سپری می‌کردند (پلین ۷۷ پس از میلاد). در دوران رنسانس یک فیزیولوژیست سوئسی به نام کونراد گسندر (Conrad Gessner) بافت چربی قهوه‌ای را در مارموت‌ها که خواب زمستانی داشتند توصیف کرد. از آن زمان پژوهش‌های تجربی در مورد خواب زمستانی آغاز شد (Mohr et al., 2020).

خواب زمستانی پستانداران یک حالت فیزیولوژیکی است که در طی آن حیوانات به‌طور مکرر دوره‌های خفتگی^۱ و برانگیختگی‌های کوتاه‌مدت در بین آن‌ها^۲ را تجربه می‌کنند (Andrews, 2019). در دوره خفتگی دمای بدن نسبت به دمای محیط تنظیم می‌شود، ضربان قلب، تنفس و متابولیسم، فشار خون و فعالیت کلی بدن کاهش می‌یابد. برانگیختگی کوتاه‌مدت یک حالت موقتی است که در آن دمای بدن، ضربان و تنفس و فشار خون به مقادیر حالت فعال باز می‌گردند (Junkins et al., 2022) (شکل ۱). اگرچه حیوانات در برانگیختگی حرکت دارند، اما در لانه‌های خود باقی می‌مانند. برخی نیز اگر به آب یا غذا دسترسی داشته باشند، مقدار کمی می‌خورند (Feng et al., 2019). حدود ۷۰ درصد انرژی مصرف‌شده در طول خواب زمستانی صرف تحریک و گرم‌کردن مجدد بدن در طول برانگیختگی کوتاه‌مدت می‌شود. فرایندهای مهمی مانند رونویسی و ترجمه برای تولید پروتئین‌ها، تقسیم سلولی برای بازسازی و ترمیم سلول‌های قدیمی، تحریک سیستم ایمنی برای محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا و حذف مواد زائد از بدن در دوره برانگیختگی از سر گرفته می‌شوند (Mohr et al., 2020). طول دوره‌های خفتگی و برانگیختگی براساس گونه، اندازه و محدوده جغرافیایی متفاوت است. به‌عنوان مثال، نوعی سنجاب زمینی^۳ که ۲۰۰ گرم وزن داشته و در ۴۱ درجه شمالی خط استوا زندگی می‌کند، معمولاً به مدت پنج تا هفت ماه به خواب زمستانی می‌رود و دوره‌های عدم فعالیت آن حدود دو تا سه هفته و دوره‌های برانگیختگی‌اش ۲۴ ساعت طول می‌کشد. درحالی‌که نوعی

1. Torpor
2. Interbout arousals; IBAs
3. Ictidomys tridecemlineatus

4. Hipposideros armiger terasensis

جفت‌گیری و رشد حیوان بستگی دارد. بنابراین، فیزیولوژی خواب زمستانی در همه حیوانات یکسان نیست (Mohr *et al.*, 2020).



شکل ۲. نمونه‌هایی از حیوانات خونگرم که هتروترمی روزانه، خواب زمستانی یا هر دو را دارند (Mohr *et al.*, 2020).

با توجه به تنوع حیوانات و انواع استراتژی‌های خواب زمستانی که آن‌ها به کار می‌برند، این مرور بر پستانداران زمستان خواب اجباری تمرکز دارد. این مرور استراتژی‌های سلولی و مولکولی که برای مقابله با سرما و کمبود غذا، آب و خواب استفاده می‌شود را توضیح می‌دهد.

خواب زمستانی اجباری

پستانداران زمستان خواب اجباری با وجود شرایط مساعد، از جمله دمای ملایم محیط و دسترسی کافی به پناهگاه و غذا و عدم تغییر در ساعات روشنایی، به خواب زمستانی می‌روند. تصور می‌شود که خواب زمستانی اجباری توسط یک ساعت فصلی داخلی (تحت کنترل ژنتیک) تنظیم می‌شود (MacCannell & Staples, 2021). خواب زمستانی اجباری در حیواناتی مانند سنجاب زمینی^۲، سگ دشتی دم سفید^۳، مارموت^۴، لمور کوتوله^۵، جوجه تیغی اروپایی^۶ و گورکن اروپایی^۷ دیده می‌شود (Mohr *et al.*, 2020). آن‌ها که خواب زمستانی عمیق دارند پنج تا هفت ماه در خواب زمستانی می‌مانند. در طول دوره خفتگی، دمای بدن تا نزدیک به دمای محیط، ضربان قلب و تنفس به ۱۰-۳ درصد مقادیر طبیعی (Andrews, 2019)، فشار خون به ۶۰-۲۰ درصد مقدار طبیعی (Horwitz *et al.*, 2013) و متابولیسم به ۱۰-۱ درصد

آب‌وهوای نامساعد و رسیدن به آب‌وهوای معتدل و منابع غذایی جابه‌جا می‌شوند. حیوانات مهاجر پارامترهای فیزیولوژیک اصلی خود را حفظ می‌کنند و محیط‌هایی متناسب با شرایط خود پیدا می‌کنند، در حالی که زمستان خواب‌ها پارامترهای فیزیولوژیکی خود را برای ماندن در یک مکان تغییر می‌دهند. شاید به همین دلیل باشد که پرندگان زمستان خواب کم هستند، زیرا بسیاری از پرندگان می‌توانند برای رسیدن به آب‌وهوای معتدل تر هزاران مایل پرواز کنند (Mohr *et al.*, 2020). همچنین خواب زمستانی به شکار نشدن زمستان خواب‌ها هم کمک می‌کند. در واقع در حالت خواب زمستانی که در لانه‌های خود می‌مانند، شانس بقای بسیار بالاتری نسبت به فصل فعال دارند (Ruf & Bieber, 2023).

تبدیل شدن یک حیوان فعال که شکار می‌کند، دنبال غذا می‌رود، رشد و جفت‌گیری می‌کند به یک حیوان غیرفعال که حدود نیمی از سال را در یک لانه می‌ماند، به هماهنگی بسیار زیاد سیستم‌های مختلف نیاز دارد. یا این وجود تنوع حیواناتی که هماهنگی خواب زمستانی را نشان می‌دهند به طرز شگفت‌آوری بسیار زیاد است. در بین زمستان خواب‌های خونگرم هم حیوانات پستاندار (جونندگان، کیسه‌داران، گوشتخواران، خفاش‌ها و نخستی‌ها) و هم پرند دیده می‌شود.

تنوع زیادی از خواب زمستانی و هتروترمی^۱ وجود دارد (شکل ۲). دوره‌های غیرفعال هتروترم‌ها بیش‌تر شبیه خواب عمیق است تا خواب زمستانی و روزانه به‌طور طبیعی رخ می‌دهد. هتروترمی روزانه در بسیاری از گونه‌های پرندگان، جونندگان کوچک، کیسه‌داران و خفاش‌ها بسیار شایع است (Shankar *et al.*, 2023). زمستان خواب‌های اختیاری فقط زمانی که منابع غذایی کم است، هوا سرد است و فصل در حال تغییر است وارد دوره غیرفعال می‌شوند. خواب زمستانی اختیاری در جونندگان کوچک و متوسط مانند همستر و همچنین برخی از کیسه‌داران و خفاش‌ها دیده می‌شود. زمستان خواب‌های اجباری صرف‌نظر از میزان دسترس به غذا، دمای محیط و دوره نوری به‌صورت فصلی وارد دوره غیرفعال می‌شوند (MacCannell & Staples, 2021). البته می‌توان خواب زمستانی را براساس عمق خواب یا میزان کاهش پارامترهای فیزیولوژیک کلیدی نیز طبقه‌بندی کرد. ویژگی‌های خواب زمستانی به طبقه‌بندی، محدوده جغرافیایی، اندازه بدن، زندگی اجتماعی یا انفرادی و میزان نیاز به انرژی برای

2. Ground squirrel
3. Cynomys leucurus
4. Marmot
5. Dwarf lemur
6. Erinaceus europaeus
7. Meles meles

۱. حالتی که دمای بدن هم توسط حیوان و هم توسط محیط تنظیم میشود. در واقع حالتی بین خون گرمی و خون سردی است.

هدر می‌دهد. در خواب زمستانی نیز حیوانات غذا نمی‌خورند یا بسیار اندک می‌خورند (Mohr *et al.*, 2020). عوامل مختلفی مانند حس بویایی، چشایی، اعصاب ناحیه دهانی-حلقی و گوارشی هورمون‌ها در سرکوب عصبی رفتار تغذیه نقش دارند. ترکیبی از این عوامل ممکن است در بی‌اشتهایی طولانی‌مدت مشاهده شده در خواب زمستانی اجباری دخیل باشد (Junkins *et al.*, 2022). تنظیم تغذیه در پستانداران از طریق برهمکنش‌های بین پیام‌های گرسنگی/سیری و هیپوتالاموس انجام می‌شود. هسته قوسی (ARC) در هیپوتالاموس پیام‌های گرسنگی/سیری و تعادل انرژی که در اندام‌های محیطی تولید شده‌اند را دریافت می‌کند و مراکز دیگر هیپوتالاموس (از جمله هسته Paraventricular) پیام‌های تغذیه یا توقف تغذیه را تولید می‌کنند (Augustine, Lee, & Oka, 2020). هورمون‌های لپتین، که از بافت چربی سفید ترشح می‌شود و انسولین، که از غده پانکراس ترشح می‌شود، دو نمونه از این پیام‌های سیری هستند (Mohr *et al.*, 2020). در دوره کاهش اشتها قبل از خواب زمستانی سنتر گیرنده لپتین و گیرنده انسولین و نیز سنتر هورمون آزادکننده هورمون محرک تیروئید (TRH) و فاکتور رشد عروقی، به‌عنوان دو شاخص از تعادل مثبت انرژی، در هیپوتالاموس افزایش می‌یابد. این تغییرات باعث بی‌اشتهایی قبل از خواب زمستانی می‌شوند و در تنظیم فصلی تغذیه نقش دارند (Schwartz *et al.*, 2015). از سوی دیگر با فرارسیدن بهار سنتر هورمون‌هایی مانند گرلین (Ghrelin) و نوروپپتید Y افزایش می‌یابد. این هورمون‌ها به‌عنوان پیام‌های گرسنگی تغذیه را افزایش می‌دهد (Augustine *et al.*, 2020). تانوسیت‌ها (Tanycytes) زیرمجموعه‌ای از سلول‌های گلیال شعاعی هستند که به حفظ سد خونی-هیپوتالاموس کمک می‌کنند. آن‌ها می‌توانند بر توانایی هورمون‌هایی مانند گرلین برای رسیدن از خون به هیپوتالاموس تأثیر بگذارند (Bolborea *et al.*, 2020). عملکرد و مورفولوژی این سلول‌ها به‌صورت فصلی در زمستان خواب‌ها تنظیم می‌شود (Frare & Drew, 2021). این پدیده حاکی از نقش تانوسیت‌ها در بی‌اشتهایی خواب زمستانی است. عناصر تنظیمی سیس (CREs) مناطقی از DNA غیرکدکننده هستند که رونویسی ژن‌های همسایه خود را تنظیم می‌کنند. تا به امروز، تعدادی از عناصر cis مرتبط با خواب زمستانی شناسایی شده‌اند که در تنظیم سازگاری‌های متابولیک در زمستان خواب‌ها نقش دارند. حذف ژنتیکی این توالی‌های تنظیمی موجب تغییر در میزان بیان ژن‌های مختلف از جمله برخی ژن‌های دخیل در تنظیم

درصد متابولیسم پایه (Mohr *et al.*, 2020) کاهش می‌یابند. در طول برانگیختگی، زمانی که حیوانات موقتاً فعال می‌شوند، تغذیه و نوشیدن یا متوقف یا بسیار کم می‌شوند. در دمایی که زمستان خواب‌های اجباری در دوره خفتگی تجربه می‌کند فرایندهایی مانند رونویسی و ترجمه متوقف می‌شود. بنابراین، بقا در خواب زمستانی اجباری به سازگاری‌های مهمی بستگی دارد (Mohr *et al.*, 2020). مطالعه الگوی بیان ژن‌ها حاکی از تغییرات عمده در بیان ژن‌های کلیدی در فرایندهایی مانند رونویسی، ساعت زیستی، سیستم تیروئید و متابولیسم در دوره خفتگی نسبت به دوره‌های برانگیختگی است (Haugg *et al.*, 2024). به‌صورت تاریخی خواب زمستانی به خواب شبانه ارتباط داده شده است چراکه در هر دوی آن‌ها فعالیت، دمای بدن، فشار خون و ضربان قلب و تنفس کاهش می‌یابند. اما بررسی امواج مغزی نشان می‌دهد که خواب زمستانی متفاوت از خواب شبانه است. البته خواب معمولی برای ورود حیوان به مرحله خفتگی در خواب زمستانی لازم است (Mohr *et al.*, 2020). خوابی شبیه به خواب معمولی در مرحله برانگیختگی موقت رخ می‌دهد. کیفیت این خواب بسته به دما و گونه حیوان متفاوت است (Blanco *et al.*, 2016).

گرسنه‌نشدن بدون خوردن غذا

پستانداران دارای خواب زمستانی اجباری می‌توانند پنج تا هفت ماه بدون غذا طاقت بیاورند. چگونه حیوانات در خواب زمستانی احساس گرسنگی نمی‌کنند؟ زمستان خواب‌های اجباری در طول تابستان به‌شدت غذا می‌خورند، مصرف غذای خود را دو یا سه برابر می‌کنند تا وزن از دست‌رفته در طول خواب زمستانی را به جبران کنند. آن‌ها ترجیحاً از غلات غنی از اسیدهای چرب غیراشباع تغذیه می‌کنند که تصور می‌شود مواد مغذی ضروری برای خواب زمستانی را تأمین می‌کنند. به این ترتیب در اواخر تابستان تا پاییز با ذخیره‌کردن انرژی به شکل بافت چربی سفید (WAT) چاق می‌شوند (Schwartz *et al.*, 2015). مثلاً سنجاب‌های زمینی وحشی قطب شمال در طی دو تا سه ماه محتوای چربی خود را هفت تا هشت برابر افزایش می‌دهند (Sheriff *et al.*, 2013). جالب است که حیوانات چند هفته قبل از خواب زمستانی، حتی اگر غذای کافی وجود داشته باشد، دچار یک دوره بی‌اشتهایی می‌شوند (Schwartz *et al.*, 2015). دقیقاً مشخص نیست که این گرسنه‌نشدن چگونه رخ می‌دهد. در واقع به‌نظر می‌رسد که این کاهش اشتها برخلاف سازگاری با خواب زمستانی است چراکه زمان و منابع غذایی لازم برای چاق‌شدن را

(*al.*, 2023). تغییر به متابولیسم مبتنی بر لیپید را می‌توان به‌طور غیرمستقیم از طریق محاسبه ضریب تنفسی (RQ) یا نسبت CO₂ به O₂ اندازه‌گیری کرد. مثلاً در سنجاب‌های زمینی قطب شمال در طول دوره خفتگی، ضریب تنفسی برابر با ۰/۷ است که نشان‌دهنده متابولیسم چربی است. این امر با کاهش بیان آنزیم‌های مسئول متابولیسم کربوهیدرات و افزایش بیان آنزیم‌های مسئول اکسیداسیون اسیدهای چرب در طول خواب زمستانی همراه است (Mohr *et al.*, 2020). افزایش بیان آنزیم پیروات دهیدروژناز کیناز ۴ در قلب، بافت چربی سفید و عضلات اسکلتی با مهار آنزیم پیروات دهیدروژناز ورود واسطه‌های گلیکولیز به چرخه کربس را مهار می‌کند تا متابولیسم کربوهیدرات را در طول خواب زمستانی مهار شود (Wijenayake *et al.*, 2017). به‌نظر می‌رسد افزایش کاتابولیسم لیپید تا حد زیادی توسط PPAR α انجام می‌شود، زیرا PPAR α بیان تقریباً تمام آنزیم‌های دخیل در جذب و اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب را کنترل می‌کند (Wu *et al.*, 2023). افزایش تری‌آسیل‌گلیسرول لیپاز در قلب و بافت چربی سفید در طول خواب زمستانی باعث افزایش آزادسازی اسیدهای چرب برای اکسیداسیون می‌شود. افزایش بیان کارنیتین پالمیتویل ترانسفراز ۱ موجب افزایش ورود اسیدهای چرب به میتوکندری و در نتیجه افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در طی خواب زمستانی می‌شود (Jansen *et al.*, 2019). بیان زیرواحدهای تنظیمی پروتئین فسفاتاز ۱ (PP1) در دوره خفتگی نسبت به دوره فعالیت و بیداری کاهش می‌یابد. این آنزیم سنتز گلیکوژن را در کبد تسریع می‌کند و ذخیره کربوهیدرات را هماهنگ می‌کند. بنابراین، کاهش این زیرواحدها در خفتگی به تغییر متابولیسم گلوکز به متابولیسم اسیدهای چرب کمک می‌کند (Oosterhof *et al.*, 2022). اگرچه در خواب زمستانی اسیدهای چرب سوخت اصلی بدن هستند، برخی از بافت‌ها مانند مغز به سوسترهای خاصی نیاز دارند. در کبد، اسیدهای چرب به اجسام کتونی تبدیل می‌شوند که به آسانی به‌عنوان منبع سوخت جایگزین توسط قلب و مغز کاتابولیز می‌شوند. در طول خواب زمستانی سطح اجسام کتونی سرم و برداشت آن‌ها توسط مغز به‌واسطه افزایش بیان انتقال‌دهنده کتون‌ها در سد خونی-مغزی، ناقل مونوکربوکسیلات ۱، افزایش می‌یابد (Andrews, 2019). اسید لاکتیک مضر، محصول جانبی گلیکولیز بی‌هوازی، در متابولیسم اجسام کتونی تولید نمی‌شود. بنابراین از بافت‌ها در طول خواب زمستانی در برابر اسیدوز لاکتیک محافظت می‌شود (Andrews *et al.*, 2009).

متابولیسم در هیپوتالاموس می‌شود (Steinwand *et al.*, 2024). هماهنگی گرسنگی و سیری برای بقای حیوانات ضروری است، زیرا بیرون‌آمدن زود هنگام از خواب زمستانی برای جستجوی غذا ممکن است خطر شکارشدن را افزایش دهد. اگرچه در طول خواب زمستانی غذا ضروری نیست، اما برخی از زمستان‌خواب‌های اجباری غذا را در لانه‌های خود ذخیره می‌کنند. با این حال، مشخص نیست که آیا این غذا در طول دوره‌های برانگیختگی موقت مصرف می‌شود یا برای مصرف در فصل بهار ذخیره می‌شود. اگر مورد دوم درست باشد، سرکوب گرسنگی در طول خواب زمستانی یک مکانیسم مهم برای جلوگیری از تخلیه ذخایر غذایی حیوانات قبل از بهار خواهد بود (Mohr *et al.*, 2020).

تأمین انرژی بدن در خواب زمستانی

یکی از مفاهیم اصلی در خواب زمستانی، حفظ انرژی در زمان کمبود منابع است. کاهش متابولیسم از طریق کاهش موقت دمای بدن و کاهش عملکرد مغز، کلیه، کبد، سیستم گوارشی و سیستم تولید مثل و همچنین کاهش قابل توجه در فرایندهای سلولی به‌دست می‌آید (Mohr *et al.*, 2020). در مورد این‌که کاهش دمای بدن زودتر رخ می‌دهد یا کاهش متابولیسم بحث‌هایی وجود دارد. میتوکندری‌ها مسئول تبدیل انرژی مواد مغذی به ATP هستند. به‌طور کلی، با کاهش دمای یک سیستم انرژی جنبشی لازم برای واکنش هم کم می‌شود. به این ترتیب، اکسیداسیون سوسترها در میتوکندری در دماهای پایین کاهش می‌یابد. اما به غیر از کاهش دما عوامل دیگری نیز فعالیت میتوکندری‌ها را کاهش می‌دهند (Tøien *et al.*, 2011). تغییرات فصلی در متابولیت‌های خونی زمستان‌خواب‌ها شناسایی شده است. سرم زمستان‌خواب‌ها حاوی عواملی است که می‌تواند بیان ژن‌ها و متابولیسم را تنظیم کند. تغییرات پس از ترجمه زیرواحدهای مختلف کمپلکس میتوکندری به‌عنوان یک مکانیسم تنظیم‌کننده متابولیسم میتوکندری در خواب زمستانی عمل می‌کنند. در طول خفتگی، فعالیت کمپلکس‌های I و II در میتوکندری کاهش می‌یابد. سرم زمستان‌خواب‌ها باعث تغییر در بیان چندین ژن مرتبط با سیگنال‌دهی انسولین و متابولیسم گلوکز می‌شود (Elfeky *et al.*, 2024).

در طول خواب زمستانی، متابولیسم مبتنی بر کربوهیدرات به متابولیسم به‌طور عمده مبتنی بر لیپید تغییر می‌کند. این استراتژی در خواب زمستانی سودمند است، زیرا انرژی بیش‌تری را می‌توان به شکل چربی نسبت به گلوکز و گلیکوژن ذخیره کرد (Wu *et al.*, 2024).

خستگی، سرگیجه و اختلال شناختی می‌شود. به‌دنبال از دست دادن ۲۵-۱۵ درصد آب بدن مرگ رخ می‌دهد (Masento *et al.*, 2014). یک منبع قابل اطمینان آب ضروری‌تر از غذا است، زیرا انسان در عرض سه تا هفت روز به‌دلیل کم‌آبی می‌میرد، اما می‌تواند بیش از یک ماه بدون غذا زنده بماند (Mohr *et al.*, 2020). زمستان خواب‌های اجباری در مدت پنج تا هفت ماه خواب زمستانی آب نمی‌خورند. حتی اگر آب در اختیارشان قرار داده شود هم از نوشیدن آن خودداری می‌کنند. که نشان‌دهنده مهار تشنگی در خواب زمستانی است (Feng *et al.*, 2019). آن‌ها چگونه می‌توانند اسمولالیت خون را در این مدت کنترل کنند و در برابر تشنگی مقاومت کنند؟ زمستان خواب‌ها استراتژی‌های متعددی برای جلوگیری از هدررفت آب و مهار تشنگی در طول زمستان دارند. جالب است که با وجود از دست‌دادن آب از طریق تنفس و اندکی ادرار اسمولالیت پلاسمایی زمستان خواب‌ها تا ۱۰ درصد کاهش نیز می‌یابد. کاهش اسمولالیت خون به‌عنوان یک پیام سرکوب‌کننده تشنگی برای کلیه و مغز عمل کند. میزان فعالیت رنین پلازما، سطح آلدوسترون و وازوپرسین در هنگام خفتگی پایین است، به این معنی که نه دستگاه جنب گلوامرولی در کلیه و نه نورون‌های تشنگی در مغز فعال نمی‌شوند. به‌عبارت دیگر، خون هیپواسمولار تشنگی را در خواب زمستانی مهار کند (Feng *et al.*, 2019). اگرچه آبرسانی مجدد از طریق متابولیسم لیپید رد شده است، هنوز مشخص نیست که این کاهش اسمولالیت چگونه اتفاق می‌افتد. در طول دوره خفتگی، به‌دلیل کاهش غلظت اسیدهای آمینه و متابولیت‌ها در نتیجه عدم فعالیت، آب از درون سلول‌ها، به‌ویژه سلول‌های عضلات اسکلتی، خارج می‌شود. اسمولیت‌ها (مانند سدیم، پتاسیم، اوره و لاکتات) از مایع خارج سلولی دوباره جذب شده و در بخش‌هایی از بدن مانند مثانه جمع می‌شوند (Spector *et al.*, 2015). این کاهش اسمولالیت پلازما در حین خفتگی قابل‌برگشت است، زیرا در طول برانگیختگی موقت به سطوح طبیعی برمی‌گردد. هرچند که همچنان حیوان زمستان خواب از نوشیدن خودداری می‌کند (Feng *et al.*, 2019). مهار تشنگی در طول خواب زمستانی یک سازگاری مهم است، زیرا زمستان خواب‌ها مجبور نیستند از لانه‌های خود بیرون بیایند تا به‌دنبال آب باشند. با این حال، مکانیسم‌های توزیع اسمولیت‌ها در طول دوره خفتگی و تنظیم عصبی-هورمونی تشنگی در طول خواب زمستانی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است.

دوباره PPAR α بیان فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ (FGF21) را القا می‌کند که کتوژنز را تقویت می‌کند (Wu *et al.*, 2023). گلوکز سرم در طول خواب زمستانی تغییر زیادی ندارد. در دوره‌های برانگیختگی موقت گلیسرول، محصول جانبی هیدرولیز تری‌گلیسیریدها، در فرایند گلوکونئوژنز به گلوکز تبدیل می‌شود. در واقع در دوره خفتگی نسبت به دوره فعالیت و بیداری بیان ژن‌های مسئول گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز مانند گلیکوژن فسفریلاز، گلوکوزیداز، گلوکز ۶-فسفاتاز و فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز افزایش می‌یابد (Oosterhof *et al.*, 2022). علیرغم کاهش نیاز سلول‌ها به انرژی در طول خواب زمستانی، برخی از انواع سلول‌ها باید عملکرد خود را حفظ کنند تا بقای حیوانات را تضمین کنند. به‌طور خاص، سیستم عصبی انتقال بین حالات خفتگی و برانگیختگی موقت را هماهنگ می‌کند. اگرچه بخش اعظمی از مغز در حین خفتگی از نظر الکتریکی غیرفعال است، برخی از مناطق مانند هیپوتالاموس باید فعال باقی بمانند. هیپوتالاموس عملکردهای ضروری مانند گرم‌زایی، تعادل انرژی و آب، ریتم شبانه روزی و خواب را انجام می‌دهد. به‌علاوه، سیستم حسی پیکری باید کاهش دمای محیطی را شناسایی کند تا پاسخ‌های گرم‌زایی را آغاز کند و همچنین پس از برانگیختگی، عملکرد طبیعی خود را بازیابد. تنفس میتوکندریایی و پتانسیل غشایی نورون‌ها در حیواناتی که در خواب زمستانی هستند نسبت به حیوانات فعال در بهار بیش‌تر است. این به این معنی است که نورون‌ها در خواب زمستانی در تولید انرژی کارآمدتر هستند. بنابراین، متابولیسم نیاز به هماهنگی پیچیده‌ای دارد تا اطمینان حاصل شود که بافت‌های ضروری و انواع سلول‌ها انرژی را برای بقا و عملکرد دریافت می‌کنند. با استفاده از روش NMR مشخص شده است که در خواب زمستانی نسبت به دوره فعالیت و بیداری نسبت فسفوکراتین به کراتین مغز بیش از دو برابر افزایش می‌یابد. نسبت بالای فسفوکراتین به کراتین در طول خفتگی انرژی لازم برای حفظ گرادیان یونی در سلول‌های مغز را حفظ می‌کند (Andrews, 2019).

بقا بدون آب

هیدراتاسیون و تعادل مایعات برای زندگی ضروری است. حفظ اسمولالیت یا غلظت املاح سلولی و خون برای حفظ حجم و شکل سلولی، گرادیان‌های یونی و انتقال از طریق غشاها ضروری است. افزایش ۱ درصدی اسمولالیت باعث تشنگی می‌شود، درحالی‌که افزایش ۱۵-۳ درصدی آن منجر به

بقا در سرما

دمای بدن حیواناتی که خواب زمستانی ندارند ثابت است و تغییر آن پاسخ‌های فیزیولوژیک و رفتاری را به دنبال دارد. تنها چند درجه کاهش دمای بدن این حیوانات موجب هیپوترمی متوسط، لرز، گرمزایی توسط بافت چربی قهوه‌ای و کاهش هماهنگی عضلات می‌شود (Junkins *et al.*, 2022). در هیپوترمی شدید (کاهش بیش از ۱۰ درجه)، گرادیان‌های یونی، سیالیت غشا و در نتیجه عملکرد ارگان‌ها مختل می‌شود. فرایندهای سلولی مانند رونویسی و ترجمه نیز به‌طور چشم‌گیری کاهش می‌یابند. لرزیدن برای افزایش دمای بدن از نظر انرژی پرهزینه است و نیاز به افزایش متابولیسم دارد که ذخایر انرژی را تخلیه می‌کند. حتی زمانی که حیوان از هیپوترمی جان سالم به در می‌برند و دوباره به دمای طبیعی می‌رسد، خون‌رسانی مجدد باعث آسیب سلولی و آپوپتوز می‌شود (Mohr *et al.*, 2020). زمستان خواب‌ها می‌توانند کاهش جریان خون در دوره خفتگی و خون‌رسانی مجدد سریع و شدید در طول برانگیختگی را بدون تشکیل ترومبوز و ایسکمی در بافت‌ها تحمل کنند. تغییر در تعداد پلاکت‌ها و همچنین کاهش بیان و فعالیت فاکتورهای انعقادی در کاهش خطر ترومبوز نقش دارند (Haugg *et al.*, 2024).

دمای بدن زمستان خواب‌های اجباری‌های چندین بار و هر بار برای دو تا سه هفته به نزدیک دمای انجماد می‌رسد. چه سازگاری‌هایی به زمستان خواب‌ها امکان می‌دهد در این شرایط زنده بمانند؟

از آنجایی که دمای بدن و مغز زمستان خواب‌ها در دوره خفتگی کاهش می‌یابد، آن‌ها باید گرمزایی را در هر دو منطقه سرکوب کنند (Junkins *et al.*, 2022). در مهره‌داران، تشخیص دما توسط نورون‌های حسی با واسطه کانال‌های یونی خانواده TRP انجام می‌شود. عملکرد این کانال‌های یونی اغلب براساس فیزیولوژی و زیستگاه حیوانات تنظیم می‌شود، به‌طوری‌که حساسیت‌های حرارتی آن‌ها از گونه‌ای به گونه دیگر متفاوت است (Hoffstaetter *et al.*, 2018). زمستان خواب‌ها هم از نظر رفتاری و هم در سطح سلولی نسبت به سرما تحمل دارند، زیرا نورون‌های حسی در این حیوانات نسبت به سرما حساسیت کم‌تری دارند (Matos-Cruz *et al.*, 2017). همچنین زمستان خواب‌ها نورون‌های حساس به سرمای کم‌تری در هیپوتالاموس خود دارند. حساسیت به سرما در این نورون‌ها تا حدی توسط یک نوع کانال یونی واسطه می‌شود که فعالیت آن، برخلاف حیوانات بدون خواب زمستانی، با سرما تقویت نمی‌شود

(Feketa *et al.*, 2020). این تفاوت از تفاوت در توالی اسیدهای آمینه کانال‌های یونی حسگر سرما در این گونه‌ها ناشی می‌شود (Laurson *et al.*, 2016). در طول خواب زمستانی، زمانی که حیوانات در معرض دمای نزدیک به صفر درجه سانتی‌گراد قرار می‌گیرند، حسگر مولکولی سرما به‌صورت برگشت‌پذیر خاموش می‌شود (Mohr *et al.*, 2020). بنابراین، سرکوب تنظیم دمایی در طول دوره خفتگی هم در سیستم اعصاب مرکزی و هم در سیستم اعصاب محیطی رخ می‌دهد (Feketa *et al.*, 2020).

سرما بر بسیاری از ویژگی‌های سلولی مانند سیالیت غشا و عملکرد پروتئین‌های غشایی، از جمله کانال‌های یونی و پمپ‌ها، به‌ویژه Na^+/K^+ -ATPase تأثیر می‌گذارد. پمپ Na^+/K^+ -ATPase گرادیان‌های یونی را در سراسر غشای سلول حفظ می‌کند، بر پتانسیل استراحت غشا تأثیر می‌گذارد، شکل و حجم سلول را حفظ می‌کند و به‌عنوان مبدل پیام عمل می‌کند. مهار Na^+/K^+ -ATPase در اثر سرما منجر به تجمع درون سلولی سدیم، دپلاریزه‌تر شدن غشا، هجوم کلسیم و در نتیجه آسیب سلولی می‌شود. در سلول‌های عصبی، مهار Na^+/K^+ -ATPase توسط سرما باعث افزایش مدت زمان پتانسیل‌های عمل و کاهش سرعت هدایت پیام می‌شود (Mohr *et al.*, 2020). فعالیت پمپ Na^+/K^+ -ATPase در زمستان خواب‌ها افزایش می‌یابد و در حد حیوانات بیدار و فعال باقی می‌ماند. بنابراین در دماهای پایین نیز انتقال پیام عصبی انجام می‌شود (Guo *et al.*, 2017). به‌نظر می‌رسد که افزایش فعالیت پمپ Na^+/K^+ -ATPase به‌دلیل تنظیم متفاوت آن در زمستان خواب‌ها است (Mohr *et al.*, 2020).

عملکرد کانال‌های یونی، از جمله کانال‌های ولتاژی سدیم و پتاسیم، نیز نسبت به سرما آسیب‌پذیر است. تغییر در فعال/غیرفعال‌سازی کانال‌های ولتاژی بر وابستگی به ولتاژ، مدت زمان و فرکانس پتانسیل‌های عمل تأثیر می‌گذارد. فعال/غیرفعال شدن کانال‌های سدیم و پتاسیم نورون‌های حیوانات زمستان خواب مشابه حیوانات دیگر است. در خواب زمستانی عملکرد کانال‌های ولتاژی سدیم به‌طور برگشت‌پذیر و بسته به وضعیت تنظیم می‌شود (Mohr *et al.*, 2020). در نورون‌های حیوانات زمستان خواب پتانسیل عمل افزایش می‌یابد و فرکانس پتانسیل عمل کاهش می‌یابد اما متوقف نمی‌شود (Hoffstaetter *et al.*, 2018). علاوه بر پمپ Na^+/K^+ -ATPase و کانال‌های ولتاژی سدیم احتمالاً مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دیگری نیز در حفظ عملکرد عصبی در دماهای پایین نقش دارند. یکی از این کاندیدها برای بررسی‌های آینده، کانال‌های ولتاژی پتاسیم هستند.

بحث و نتیجه‌گیری

برای ثابت نگه‌داشتن محیط داخلی، حیوانات باید به‌طور مداوم پاسخ‌های فیزیولوژیکی متعددی را به تغییرات محیطی بدهند. خواب زمستانی امکان زنده‌ماندن بدون گرما یا منابع غذایی را برای چندین ماه فراهم می‌کند. در این دوره با وجود کاهش شدید دمای بدن، مصرف اکسیژن و ضربان قلب، برای روزها و هفته‌ها سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های بدن زنده می‌مانند. این سازگاری فصلی توسط تنظیمات عصبی-هورمونی، بیوشیمیایی، ژنتیکی و اپی ژنتیکی کنترل می‌شود. تغییرات ترانسکریپتوم در طول مراحل مختلف خواب زمستانی، منعکس‌کننده تغییرات تنظیمی و/یا تطبیقی هستند که کم‌تر شناخته شده‌اند (Haugg *et al.*, 2024). مثلاً بیان ژن‌های دخیل در گلوکوکورتیزول، گلیکوژنولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب، بر خلاف گلیکولیز، افزایش می‌یابد تا منبع سوخت اولیه از کربوهیدرات‌ها به لیپیدها تغییر کند (Oosterhof *et al.*, 2022). فرایندهای رونویسی و ترجمه بسیار حساس به دما هستند. بنابراین افزایش بیان ژن‌ها می‌تواند ناشی از کاهش ترجمه و در نتیجه تجمع mRNA و تغییر در پایداری mRNA باشد (Haugg *et al.*, 2024). در کنترل پاسخ‌های مولکولی به حالت‌های تغذیه، گرسنگی و تغذیه مجدد در زمستان خواب‌های اجباری عناصر تنظیمی cis نیز نقش دارند (Steinwand *et al.*, 2024). عناصر سیس مرتبط با خواب زمستانی بر جنبه‌های مختلف بیان ژن و متابولیسم مربوط به خواب زمستانی تأثیر می‌گذارد. سرکوب متابولیسم حیوانات در طول خواب زمستانی با کاهش تنفس میتوکندریایی مرتبط است. این امر به عواملی مانند کاهش دما و تغییر سطوح متابولیت‌های مؤثر بر بیان و فعالیت پروتئین‌های میتوکندری نسبت داده می‌شود (Elfeky *et al.*, 2024). همچنین ویرایش RNA (تغییر بازهای RNA) با کاهش دمای بدن در دوره خفتگی در زمستان خواب‌ها فعال می‌شود و یک مکانیسم اضافی پس از رونویسی برای تنوع‌بخشیدن به مخزن RNA سلولی در طول خواب زمستانی فراهم می‌کند (Riemyndy *et al.*, 2018). تنوع بخشیدن به ظرفیت کدگذاری RNA موجود موجب افزایش ظرفیت تغییر در توالی اسید آمینه پروتئین‌ها و تولید پروتئین‌های جدید در دمایی می‌شود که سنتز از نو RNA کاهش یافته است. یکی از چالش‌های اصلی زمستان خواب‌ها محافظت از سلول‌ها در شرایط کاهش دما و انرژی است. زمستان خواب‌ها از مکانیسم‌های تنظیمی مختلف مانند RNAهای غیر کدکننده، تغییر بیان ژن‌ها

در سرما (۴ درجه سانتی‌گراد)، پروتئین‌های مرتبط با میکروتوبول می‌توانند میکروتوبول‌ها را برای تقریباً یک ساعت تثبیت کنند. با این حال، زمستان خواب‌ها می‌توانند برای روزها در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد بدون آسیب سلولی باقی بمانند (Ou *et al.*, 2018). تولید رادیکال‌های آزاد در اثر سرما در زمستان خواب‌ها کم‌تر است، درحالی‌که آنتی‌اکسیدان‌ها مانند آسکوربات و ملاتونین در طول خواب زمستانی افزایش می‌یابند (Schwartz *et al.*, 2015). زمستان خواب‌ها در مراحل برانگیختگی ملاتونین تولید می‌کنند. ملاتونین موجب محافظت نورونی و حفظ عملکرد مطلوب میتوکندری‌های مغز در مراحل برانگیختگی می‌شود (Andrews, 2019). به‌طور کلی خواب زمستانی سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن را تقویت و افزایش می‌دهد. این امر از طریق فعال شدن مسیر Nrf2 و افزایش بیان و فعالیت آنزیم‌ها و اجزای غیرآنزیمی سیستم آنتی‌اکسیدانی، از جمله گلوکاتینون و mir-200a، نشان داده شده است (Giroud *et al.*, 2021). استرس سرمایی طولانی مدت باعث مرگ سلولی در سلول‌های مشتق‌شده از غیر زمستان خواب‌ها می‌شود. چنین مرگ سلولی ناشی از سرما، نشانه‌های فروپتوز را بروز می‌دهد. فروپتوز نوعی مرگ سلولی تنظیم شده است که با تجمع رادیکال پراکسید لیپیدی به‌واسطه یون آهن همراه است. بیان ژن‌های به‌دست آمده از سلول‌های مقاوم به سرمای همستر در سلول‌های حساس به سرمای انسانی موجب جلوگیری از مرگ سلولی ناشی از سرما شده است. بررسی دقیق‌تر نشان داده است که ژن‌های دخیل در محافظت در برابر فروپتوز از جمله گلوکاتینون پراکسیداز ۴ و ژن‌های دخیل در احیای کوآنزیم Q و سنتز بیوپترین از سلول‌های پستانداران زمستان خواب در برابر مرگ سلولی ناشی از سرما محافظت می‌کنند (Sone *et al.*, 2023). سطح پروتئین و فسفوریلاسیون چندین پروتئین ضد آپوپتوز از جمله Bcl-2، Bcl-1، Mcl-1 و Bax-inhibitor 1، xL در خواب زمستانی افزایش می‌یابد. این پاسخ‌های مولکولی در طول خفتگی می‌تواند به جلوگیری از آسیب مغزی در زمان‌های محدودیت مواد مغذی کمک کند. افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوز به‌دنبال فعال شدن پروتئین کینازهایی مانند گلیکوژن سنتز کیناز ۳ بتا و فسفوریلاسیون فاکتورهای رونویسی STAT1 و STAT6 رخ می‌دهد. همچنین بیان میکرو RNAهای کاهنده آپوپتوز مانند mir-21، mir-29 و mir-103 نیز در دوره خفتگی افزایش می‌یابد (Giroud *et al.*, 2021).

مولکول‌های درون‌زا و سنتتیک کوچک تا متوسط می‌توانند هیپوترمی و خفتگی القا کنند. این مولکول‌ها به دلیل نقش آن‌ها در کاهش سرعت متابولیسم و در نتیجه محافظت از بافت‌ها در برابر خون‌ریزی، ایسکمی و خون‌رسانی مجدد اهمیت بالینی دارند (Liu *et al.*, 2024). روش‌هایی برای به حداقل رساندن آتروفی ناشی از عدم استفاده از عضلات و استخوان‌ها، افزایش زمان نگهداری اندام، توسعه استراتژی‌های جدید برای مبارزه با چاقی و آسیب ناشی از انفارکتوس میوکارد و سکتة مغزی نمونه‌های دیگری هستند که در آن‌ها استراتژی‌های خواب زمستانی می‌توانند به پزشکی کمک کنند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان وجود ندارد.

References

- Andrews, M. T. (2019). Molecular interactions underpinning the phenotype of hibernation in mammals. *Journal of Experimental Biology*, 222(2), jeb160606.
- Andrews, M. T., Russeth, K. P., Drewes, L. R., & Henry, P.-G. (2009). Adaptive mechanisms regulate preferred utilization of ketones in the heart and brain of a hibernating mammal during arousal from torpor. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(2), R383-R393.
- Augustine, V., Lee, S., & Oka, Y. (2020). Neural control and modulation of thirst, sodium appetite, and hunger. *Cell*, 180(1), 25-32 .
- Blanco, M. B., Dausmann, K. H., Faherty, S. L., Klopfer, P., Krystal, A. D., Schopler, R., & Yoder, A. D. (2016). Hibernation in a primate: does sleep occur? *Royal Society Open Science*, 3(8), 160282 .
- Bolborea, M., Pollatzek, E., Benford, H., Sotelo-Hitschfeld, T., & Dale, N. (2020). Hypothalamic tanycytes generate acute hyperphagia through activation of the arcuate neuronal network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(25), 14473-14481 .
- Elfeky, M., Tsubota, A., Shimozuru, M., Tsubota, T., Kimura, K., & Okamatsu-Ogura, Y. (2024). Regulation of Mitochondrial Metabolism by Hibernating Bear Serum: Insights into Seasonal Metabolic Adaptations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 150510.
- Feketa, V. V., Nikolaev, Y. A., Merriman, D. K., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2020). CNGA3 acts as a cold sensor in hypothalamic neurons. *Elife*, 9, e55370 .
- Feng, N.Y., Junkins, M.S., Merriman, D.K., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2019). Osmolyte depletion and thirst suppression allow hibernators to survive for months without water. *Current Biology*, 29(18), 3053-3058. e3053.
- Frare, C., & Drew, K. (2021). Seasonal changes in adenosine kinase in tanycytes of the Arctic ground squirrel (*Urocyon parryi*). *Journal of chemical neuroanatomy*, 113, 101920.
- Giroud, S., Habold, C., Nespolo, R. F., Mejías, C., Terrien, J., Logan, S. M., ... Storey, K. B. (2021). The torpid state: recent advances in metabolic adaptations and protective mechanisms. *Frontiers in Physiology*, 11, 623665.
- Guo, Q., Mi, X., Sun, X., Li, X., Fu, W., Xu, S., ... Chang, H. (2017). Remarkable plasticity of Na⁺, K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase and SERCA contributes to muscle disuse atrophy resistance in hibernating Daurian ground squirrels. *Scientific Reports*, 7(1), 10509 .
- Haugg, E., Borner, J., Stalder, G., Kübber-Heiss, A., Giroud, S., & Herwig, A. (2024). Comparative transcriptomics of the garden dormouse hypothalamus during hibernation. *FEBS Open bio*, 14(2), 241-257 .
- Hoffstaetter, L. J., Mastrotto, M., Merriman, D. K., Dib-Hajj, S. D., Waxman, S. G., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2018). Somatosensory neurons enter a state of altered excitability during hibernation. *Current Biology*, 28(18), 2998-3004. e2993 .
- Horwitz, B. A., Chau, S. M., Hamilton, J. S., Song, C., Gorgone, J., Saenz, M., ... Chen, C.-Y. (2013). Temporal relationships of blood pressure, heart rate, baroreflex function, and body temperature change over a hibernation bout in Syrian hamsters. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(7), R759-R768.
- Jansen, H. T., Trojahn, S., Saxton, M. W., Quackenbush, C. R., Evans Hutzenbiler, B. D., Nelson, O. L., ... Kelley, J. L. (2019). Hibernation induces widespread transcriptional remodeling in metabolic tissues of the grizzly bear. *Communications biology*, 2(1), 336.

- Junkins, M. S., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2022). Towards understanding the neural origins of hibernation. *Journal of Experimental Biology*, 225(1), jeb229542.
- Laursen, W. J., Schneider, E. R., Merriman, D. K., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2016). Low-cost functional plasticity of TRPV1 supports heat tolerance in squirrels and camels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(40), 11342-11347.
- Liu, C., Yu, H., Li, Z., Chen, S., Li, X., Chen, X., & Chen, B. (2024). The future of artificial hibernation medicine: protection of nerves and organs after spinal cord injury. *Neural regeneration research*, 19(1), 22-28.
- MacCannell, A. D., & Staples, J. F. (2021). Elevated ambient temperature accelerates aspects of torpor phenology in an obligate hibernator. *Journal of Thermal Biology*, 96, 102839.
- Masento, N. A., Golightly, M., Field, D. T., Butler, L. T., & van Reekum, C. M. (2014). Effects of hydration status on cognitive performance and mood. *British Journal of Nutrition*, 111(10), 1841-1852.
- Matos-Cruz, V., Schneider, E. R., Mastrotto, M., Merriman, D. K., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2017). Molecular prerequisites for diminished cold sensitivity in ground squirrels and hamsters. *Cell reports*, 21(12), 3329-3337.
- Mohr, S. M., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2020). Cellular, molecular, and physiological adaptations of hibernation: the solution to environmental challenges. *Annual review of cell and developmental biology*, 36(1), 315-338.
- Oosterhof, M. M., Coussement, L., Guryev, V., Reitsema, V. A., Bruintjes, J. J., Goris, M., ... Henning, R. H. (2022). Liver transcriptomic and methylomic analyses identify transcriptional MAPK regulation in facultative hibernation of Syrian hamster. *bioRxiv*, 2022.2012.2001.518631.
- Ou, J., Ball, J. M., Luan, Y., Zhao, T., Miyagishima, K. J., Xu, Y., ... Xie, Z. (2018). iPSCs from a hibernator provide a platform for studying cold adaptation and its potential medical applications. *Cell*, 173(4), 851-863. e816.
- Riemony, K. A., Gillen, A. E., White, E. A., Bogren, L. K., Hesselberth, J. R., & Martin, S. L. (2018). Dynamic temperature-sensitive A-to-I RNA editing in the brain of a heterothermic mammal during hibernation. *Rna*, 24(11), 1481-1495.
- Ruf, T., & Bieber, C. (2023). Why hibernate? Predator avoidance in the edible dormouse. *Mammal Research*, 68(1), 1-11.
- Schwartz, C., Ballinger, M. A., & Andrews, M. T. (2015). Melatonin receptor signaling contributes to neuroprotection upon arousal from torpor in thirteen-lined ground squirrels. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(10), R1292-R1300.
- Schwartz, C., Hampton, M., & Andrews, M. (2015). Hypothalamic gene expression underlying pre-hibernation satiety. *Genes, Brain and Behavior*, 14(3), 310-318.
- Shankar, A., Welch Jr, K. C., Eberts, E. R., Geiser, F., Halter, S., Keicher, L., ... Wolfe, S. W. (2023). Daily Torpor in Birds and Mammals: Past, Present, and Future of the Field (Vol. 63, pp. 1017-1027): Oxford University Press.
- Sheriff, M. J., Fridinger, R. W., Tøien, Ø., Barnes, B. M., & Buck, C.L. (2013). Metabolic rate and prehibernation fattening in free-living arctic ground squirrels. *Physiological and Biochemical Zoology*, 86(5), 515-527.
- Sone, M., Mitsuhashi, N., Sugiura, Y., Matsuoka, Y., Maeda, R., Yamauchi, A., ... Enju, S. (2023). Identification of genes supporting cold resistance of mammalian cells: lessons from a hibernator. *bioRxiv*, 2023.2012.2027.573489.
- Spector, D. A., Deng, J., Coleman, R., & Wade, J. B. (2015). The urothelium of a hibernator: the American black bear. *Physiological reports*, 3(6), e12429.
- Steinwand, S., Stacher Horndli, C., Ferris, E., Emery, J., Murcia, J. D. G., Rodriguez, A. C., ... Davey, C. (2024). Conserved Noncoding Cis-Elements Associated with Hibernation Modulate Metabolic and Behavioral Adaptations in Mice. *bioRxiv*, 2024.2006.2026.600851.
- Tøien, Ø., Blake, J., Edgar, D. M., Grahn, D. A., Heller, H. C., & Barnes, B. M. (2011). Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature. *Science*, 331(6019), 906-909.
- Wijenayake, S., Tessier, S. N., & Storey, K. B. (2017). Regulation of pyruvate dehydrogenase (PDH) in the hibernating ground squirrel, (*Ictidomys tridecemlineatus*). *Journal of Thermal Biology*, 69, 199-205.
- Wu, G., Baumeister, R., & Heimbucher, T. (2023). Molecular mechanisms of lipid-based metabolic adaptation strategies in response to cold. *Cells*, 12(10), 1353.