



**TURUN  
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen  
tiedekunta

# **Katsaus nisäkkäiden talvihorroksen säätelymekanismeihin**

Biologia (fysiologia)

Luk-tutkielma

Laatija(t):

Mirjam Koch

25.5.2024

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

**Pääaine:** Biologia

**Tekijä(t):** Mirjam Koch

**Otsikko:** Katsaus nisäkkäiden säätelymekanismeihin

**Ohjaaja(t):** Katja Anttila

**Sivumäärä:** 18 sivua

**Päivämäärä:** 25.5.2024

---

Kausiluontoinen talvihorros on yksi nisäkkäiden selviytymisstrategioista, jonka avulla ne voivat alentaa energiankulutustaan ja selvitä haastavasta vuodenaikasta. Nisäkkäiden horrokselle on ominaista kontrolloitu vaipuminen horrokseen ja horrostusta jaksoittavien aktivaatiopiikkien (IBA) ilmeneminen. Näistä kumpainenkin kertoo taustalla toimivien säätelymekanismien olemassaolosta, joita tässä tutkielmassa on eritelty ja kartoitettu.

Horrokseen vaikuttaa vahvasti neurologinen ja endokriininen säätely, jotka myös vuorovaikuttavat aktiivisesti keskenään. Etenkin hypotalamuksen rooli horroksen säätelijänä on osoitettu merkittäväksi ja sen arvellaan kontrolloivan koko horrosprosessia.

Hypotalamuksen on havaittu muun muassa pysyvän aktiivisena kaikissa horroksen aikaisissa ruumiinlämpötiloissa. Lisäksi sen neuropeptidimäärien on havaittu lisääntyvän juuri ennen horrokseen vaipumista ja etenkin erilasiin suojamekanismeihin liittyvien geenien luenta on tehostunut horroksen aikana. Hypotalamus ei kuitenkaan säätele horrosprosessia itsenäisesti vaan sen toimintaa ajastaa sirkannuaalinen kello ja monet endokriiniset tekijät toimivat sille tärkeinä signaaleina.

Endokriininen säätely vaikuttaa horroksen kulkuun etenkin energia-aineenvaihdunnan kautta. Tutkielmassa tarkastelun kohteena olleiden leptiinin, greliinin ja HP-kompleksin on havaittu säätelevän syömiskäyttäytymistä ja vaikuttavan siten horroksen kulkuun.

Sukupuolihormonien määrä saattaa puolestaan toimia signaalina horroksen lopettamiselle ja niiden pitoisuuksien on havaittu kasvavan horroksen loppupuolella.

---

**Avainsanat:** horros, talvihorros, nisäkkäät, säätelymekanismit, neurologinen, endokriininen, hypotalamus, sirkannuaalinen kello, HP-kompleksi, leptiini, sukupuolihormonit.



## **Sisällys**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Neurologinen säätely</b>	<b>6</b>
2.1	Hypotalamus	6
2.2	Somatosensorinen supressio	7
2.3	Neuroendokriininen säätely	8
2.3.1	GABA ja glutamatti	8
2.3.2	Neuropeptidi Y	9
<b>3</b>	<b>Endokriininen säätely</b>	<b>11</b>
3.1	Sirkannuaalinen kello	11
3.2	HP-kompleksi	12
3.3	Leptiini ja greliini	13
3.4	Sukupuolihormonit	15
<b>4</b>	<b>Johtopäätökset</b>	<b>17</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>19</b>

# 1 Johdanto

Horrostaminen on yksi eläinten selviytymisstrategioista ja sen avulla monet lajit voivat selvitä ajanjaksoista, jolloin ympäristöolot ovat niiden kannalta haasteellisia. Horrostamista esiintyy useissa eri eläinkunnan luokissa ja siitä on vaihtelevia muotoja. Tyypillisiä nisäkkäillä ilmeneviä horrosmuotoja ovat temporaalinen horros, estivaatio, sekä talvihorros. Tämän lisäksi talviajan horrostajat voidaan jakaa ehdollisiin ja obligatorisiin horrostajiin, perustuen niiden erilaiseen tapaan ajoittaa talvihorroksensa. Ehdolliset horrostajat vaipuvat talvihorrokseen epäsuotuisten ympäristöolojen indusoimina ja saattavat esimerkiksi lämpiminä talvina kun ravintoa on riittävästi tarjolla jopa jättää kokonaan horrostamatta. Obligatoriset horrostajat taas vaipuvat horrokseen kausiluontoisesti, lähes aina samaan aikaan vuodesta, vaikka ympäristöolot pysyisivätkin niille suotuisina (Mohr ym. 2020). Tässä tutkielmassa keskityn pääasiassa kuvaamaan mekanismeja, jotka vaikuttavat nisäkkäiden kausiluontoiseen talvihorroksen.

Nisäkkäiden horroksen ominaispiirteisiin kuuluu sisäinen lämmönsäätelykyky, joka säilyy koko horrostusprosessin läpi. Tämä perustuu lämpöä tuottavan aineenvaihdunnan tason säätelyyn. Vaipuessaan horrokseen nisäkkäät antavat ruumiinlämpönsä laskea kontrolloidusti kohti ympäristön lämpötilaa ja mukailevat sitä. Ruumiinlämpötilan lasku tapahtuu kuitenkin vain lajispesifiseen raja-arvoon asti, vaikka ympäristön lämpötila laskisi huomattavasti alemmas. Raja-arvojen sisällä pysyminen estää muun muassa kudonvaurioita ja on horroksesta selviämisen ehto (Geiser 2013).

Nisäkkäät tuottavat horroksensa aikana myös säännöllisiä aktivaatiopiikkejä (IBA, interbout arousal), jotka jaksottavat varsinaista horrostilaa. Aktivaatiopiikkien aikana ruumiinlämpö kohoaa hetkellisesti tavanomaisiin aktiivisen kauden lukemiin, mutta yksilö ei varsinaisesti herää horroksesta. Näitä aktivaatiopiikkejä on havaittu kaikilla tutkituilla horrostavilla nisäkkäillä (Mohr ym. 2020). Aktivaatiopiikit vievät myös merkittävän osan horrosajan energiankulutuksesta ja siksi niiden arvellaankin olevan tärkeitä, vaikka niiden tarkkaa merkitystä ei tunneta. Nisäkkäiden kyky ja tarve säädellä ruumiinlämpötilaa horroksen aikana niin horrokseen vaipuessa kuin tuottamalla säännöllisiä aktivaatiopiikkejä kertoo taustalla toimivista säätelymekanismeista.

Tyypillisimpiä horroستavia nisäkkäitä ovat pienikokoiset lajit, jotka painavat alle viisi kilogrammaa (Geiser 1998) ja siksi myös kaikki tutkimukset, joihin tässä tutkielmassa viitataan ovat kohdistuneet kyseiseen kokoluokkaan. Pieni ruumiinkoko on ollut olennainen horroskäyttäytymistä suosiva tekijä, sillä pienikokoisille lajeille on energieettisesti enemmän kuluja niin tasalämpöisyyden ylläpidosta kuin siirtymisestä toisille alueille verrattuna suurempikokoisiin lajeihin. Talvihorrokseen vaipuminen alentaa siis tasalämpöisyyden kustannuksia ajanjaksona, jolloin energiankulutus olisi muuten liian suurta ja energianlähteitä on niukasti tarjolla (Geiser 2013). Huomionarvoista on kuitenkin se, että horroksen energiaasäästävästä vaikutuksesta huolimatta talvikausi voi käydä liian ankaraksi, jolloin osa eläimistä menehtyy horroksen aikana tai herää horroksesta liian heikossa kunnossa selviytyäkseen. Todennäköisesti tulevaisuudessa ilmastonmuutoksen seurauksena vähentynyt tai uupuva lumipeite tulevat lisäämään horroksenaikaista energiankulutusta ja sitä kautta myös kuolleisuutta (Findlay-Robinson ym. 2023).

Ilmastonmuutoksen vaikutusta talvihorrostaviin nisäkkäisiin on tutkittu suhteellisen vähän. Horrostavien nisäkäslajien on aiemmin arvioitu olevan asemassa, jossa niiden on helppo saada vihjeitä ympäristönsä oloista ja siten myös mukauttaa fenologiaansa. Kyseinen näkemys on syntynyt siitä, että vertailukohtana horrostajille on pidetty muuttolintuja, jotka joutuvat ajoittamaan paluumuuttonsa ilman vihjeitä paikallisista oloista (Williams ym. 2014). Tällaisen tulkinnan kanssa tulisi kuitenkin olla varovainen, sillä monet horrostavat nisäkkäät ovat obligatorisia horrostajia ja horrostavien lajien mahdollisuus sopeutua ilmastonmuutokseen riippuu pitkälti niiden kyvystä sopeuttaa fenologiaansa (Ruf ym. 2012).

Nisäkkäiden sopeutumiskyvyn arvioiminen edellyttää, että horrostamisen taustalla toimivat säätelymekanismit tunnetaan. Tarkempi kokonaiskuva nisäkkäiden horroksen säätelystä mahdollistaa siten myös tulevaisuudessa tarkempien ennustusten ja vaikuttavampien suojelupäätösten tekemistä. Tämän takia kartoitan myös tässä kirjallisuuskatsauksessa nisäkkäiden talvihorroksen taustalla toimivia säätelymekanismeja keskittyen etenkin neuronaaliseen ja hormonaaliseen eli endokriiniseen säätelyyn.

## 2 Neurologinen säätely

### 2.1 Hypotalamus

Hypotalamuksella tiedetään olevan merkittävä rooli muun muassa nisäkkäiden endokriinisen järjestelmän, kehon lämpötilan, uni- ja valverytmin, sekä juomisen ja syömisen säätelyssä. Nämä kaikki edellä mainitut tekijät ovat myös horrostamisen kannalta hyvin oleellisia ja siten hypotalamuksen epäillään olevan merkittävä horroksen säätelijä. Hypotalamuksen ollaankin havaittu pysyvän aktiivisena horroksen aikana ja se mahdollisesti koordinoi erilaisia horroksen vaiheita, kuten esimerkiksi aktivaatiopiikkien (IBA) ilmenemistä (Jastroch ym. 2016).

Hypotalamuksen ja aivokuoren transkriptomeja vertailleen tutkimuksen tulokset ovat alleviivanneet hypotalamuksen poikkeuksellista roolia horroksen aikana. Tutkimuksessa kerättiin kudospäätteitä juovasiiseleiden (*Spermophilus tridecemlineatus*) aivokuorelta ja hypotalamuksesta eri vuodenaikoina, jonka jälkeen näytteiden transkriptomit analysoitiin. Tulokset osoittivat, että kyseiset aivoalueet ekspressoivat eri geenejä eri voimakkuuksilla. Hypotalamuksessa oli korostunut sellaisten geenien luenta, jotka liittyivät erilaisiin suojausmekanismeihin, kuten esimerkiksi vaurioiden signalointiin tai proteiinien korvautumiseen. Aivokuoren transkriptomin analyysi puolestaan osoitti uudelleenjärjestäytymistä ja plastisuutta, mikä oli havaittavissa esimerkiksi solunulkoisissa laminiineissa ja kollageeneissa (Schwartz ym. 2013).

Myös hypotalamuksen ja aivokuoren horroksenaikaisen aktiivisuuden vertailu paljasti toiminnallisia eroja näiden alueiden välillä. Aivokuori aktivoitui vasta ruumiinlämpötilan noustua normotermisiin lukemiin aktivaatiopiikkien aikana, kun taas hypotalamus osoitti aktiivisuutta koko horroksenaikaisen lämpötilaskaalan aikana. Tällainen aivoalueiden toiminnallinen ero yhdessä hypotalamuksen ekspressoimien geenien kanssa on selkeä osoitus siitä, että hypotalamus toimii aktiivisena säätelijänä horroksen aikana (Schwartz ym. 2013).

Hypotalamuksen osallisuutta horroksen vaiheiden kontrollointiin on puolestaan havainnollistanut tutkimus, joka analysoi erilaisten neuropetidien kokonaismäärää hypotalamuksessa ja aivolisäkkeessä eri vuodenaikoina juovasiiseleillä (*Ictidomys tridecemlineatus*). Tulokset osoittivat muun muassa, että hypotalamuksen neuropetidimäärät

kasvoivat merkittävästi juuri ennen horrokseen vaipumista, mikä viittaa vahvasti sen säätelevään rooliin (Muosavi ym. 2023).

## 2.2 Somatosensorinen supressio

Somatosensorisen supression ajatellaan olevan välttämätöntä nisäkkäiden horroksen onnistumisen kannalta. Etenkin kylmään ja ruumiinlämpötilan laskuun reagoivien nosiseptisten ja termoregulatoristen neuronien toiminnan inhibitio mahdollistaa ruumiinlämpötilan laskun uusiin horroksenaikaisiin raja-arvoihin ja toimii samalla näiden neuronien suojausmekanismina (Hoffstaetter ym. 2018; Oh ym 2004; Matos-Cruz ym. 2017).

Hoffstaetter ym. (2018) tekemä tutkimus osoitti, että somatosensorinen toiminta on neuroneissa supressoitu horroksen aikana, mutta ei eliminoitu. Kyseisessä tutkimuksessa aktiivisilta ja horrostavilta juovasiiseleiltä (*I. tridecemlineatus*) eristettiin lämpö- ja kipuaistimusta välittäviä neuroneita ja suoritettiin niillä mittaukset patch clamp -metodilla. Tutkimuksen tuloksista kävi ilmi, että neuronien solukalvojen lepopotentiaali oli pysynyt saman suuruisina vertailuryhmien välillä, mikä viittaa siihen, että ionigradienteja ylläpitävät mekanismit ovat toiminnassa myös horroksen aikana. Tutkimuksessa huomattiin kuitenkin myös, että vaikka laukaisukynnyksen ylittämiseen vaadittiin saman verran virtaa molempien ryhmien neuroneissa, niin horrostaneiden siiseliden neuronien laukaisutaajuus oli 2-3 kertaa vähäisempi.

Horrostavien nisäkkäiden ja ei-horrostavien nisäkkäiden neurotransmission eroa puolestaan havainnollisti tutkimus, jossa mitattiin nukutettujen hamstereiden ja rottien somatosensorista tiedonvälitystä talamukseen ruumiinlämpötilan laskiessa. Tutkimuksessa havaittiin, että hamstereilla ruumiinlämpötilan laskiessa 26 asteesta 20:een asteeseen, neurotransmissiossa tapahtui aktiivisuuden laskua asteittain. Lisäksi ruumiinlämpötilan nostaminen takaisinpäin palautti toimintaa asteittaisesti. Rotilla somatosensorinen tiedonvälitys puolestaan laski romahdusmaisesti ruumiinlämpötilan laskiessa 26 asteesta alaspäin ja inhibition havittiin olevan lähes totaalista 20 asteessa. Rotilla ruumiinlämpötilan nostaminen takaisinpäin myös palautti neuronien toiminnan äkillisesti. Nämä tulokset paljastavat, että horrostajilla ja ei-horrostavilla lajeilla on erilainen kyky säädellä ja välittää somatosensorista viestiä hypotermisessä tilassa (Oh ym. 2004).

Matos-Cruz ym. (2017) tutkimuksessa taas huomattiin, että juovasiiselit (*I. tridecemlineatus*) ja kultahamsterit (*Mesocricetus auratus*) ilmentävät korkeaa toleranssia kylmälle myös aktiivisessa tilassaan. Ilmiön arvellaan liittyvän kylmään reagoivaan kanavaproteiiniin nimeltä transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8), jonka rakenteessa horrostajilla oli tapahtunut kuuden aminohapon mutaatio. Lisäksi näitä kanavaproteiineja havaittiin ilmenevän määrällisesti vähemmän horrostajilla kuin ei-horrostavilla sukulaislajeilla. Rakennemuutoksen seurauksena TRPM8 reagoi poikkeuksellisesti huonosti kylmään, vaikka se on kemiallisesti toimintakykyinen. Tutkimuksessa siiseleiden herkkyys reagoida kylmään onnistuttiin myös palauttamaan tekemällä kuuden aminohapon mutaatio kanavaproteiiniin tai siirtämällä näille vastaava solukalvoproteiini herkästi kylmään reagoivalta rotalta. Kyseiset tulokset siis paljastavat, että TRPM8 on horrostajilla ilmenevä molekyyli-tason sopeutuma, joka auttaa hiljentämään hermoston reagointia kylmään ympäristöön.

## 2.3 Neuroendokriininen säätely

### 2.3.1 GABA ja glutamatti

Gamma-aminovoihappo eli GABA on inhihoiva neurovälittäjäaine. Se myös hyvin todennäköisesti osallistuu horroksen säätelyyn, sillä sen konsentraation on havaittu lisääntyvän juovasiiseleiden aivoissa horrosjaksojen aikana (+135%) ja palautuvan takaisin tavanomaiselle konsentraatitasolle aktivaatiopiikkien aikana (Henry ym. 2007). Tämä havainto viittaa siihen, että neurotransmission inhibitio liittyy olennaisesti horrostamiseen. Inhibition vahvistuminen voi olla välttämätöntä ruumiinlämpötilan laskemiseksi ja toimii mahdollisesti myös neuronien suojamekanismina.

Toisaalta vapaana liikkuvilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa tulkittiin, että GABA lisäsi lämmöntuotantoa kylmässä ja vähensi sitä kuumassa. Kyseisessä tutkimuksessa bikukulliinin eli GABAn antagonistin perfuusio hypotalamuksen alueelle tuotti kylmissä oloissa rotille hypotermisen tilan ja kuumassa ympäristössä taas hypertermisen tilan. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että solunulkoinen GABA-pitoisuus kasvoi merkittävästi kylmäaltistuksen aikana ja GABAn vapautuminen oli vähäisempää kuuma-altistuksen aikaan kuin normaali lämpötiloissa. Samassa tutkimuksessa havaittiin myös GABAn agonistin muskimolin kiihdyttävän lämmöntuotantoa kaikissa ympäristön lämpötiloissa. (Ishiwata ym. 2005)



Tulkintaa horrosajan inhibition lisääntymisestä hermostossa tukee myös kiihdyttävien neuropeptidien väheneminen horroksen aikana: glutamiinin konsentraatio laski juovasiiseleiden aivoista otetuissa näytteissä 54 prosenttia ja glutamaatin 17 prosenttia verrattuna aktiiviseen ajanjaksoon. Huomionarvoista on myös se, että glutamiinin konsentraatio kasvoi takaisin tavanomaiselle tasolle aktivaatiopiikkien aikana, kun taas glutamaatin ei. Glutamaatin pitoisuus palautui tavanomaiselle tasolle vasta aktiivisen kauden alkaessa keväällä. (Henry ym. 2007)

Ei-horrostaville nisäkkäille onnistuttiin saamaan aikaan keinotekoinen horrosmainen tila inhiboimalla keskushermostosta alueita, jotka normaalisti tuottavat termoregulatorisen vasteen kylmänaltistukselle. Tutkimuksessa pimeässä ja 15 asteessa pidettyjen rottien tiettyihin keskushermoston neuroneihin injektointiin muskimolia, joka tuotti horrosta muistuttavan tilan rotalle. Tulos korostaa keskushermoston roolia horroksen synnyttäjänä, sillä sen peukalointi oli riittävä tuottamaan keinotekoisien horroksen myös rotalle. (Cerri ym. 2013)

### 2.3.2 Neuropeptidi Y

Neuropeptidi Y eli NPY on yksi eniten aivoissa esiintyvistä neuropeptideistä. Sen tiedetään olevan yksi ruumiinlämpötilan säätelyyn liittyvistä tekijöistä, sillä sen on havittu stimuloivan syömistä ja hillitsevän ruskean rasvakudoksen toimintaa (Bing ym 1997). Lisäksi NPY:n tiedetään voivan vaikuttaa useisiin endokriinisiin ja fysiologisiin systeemeihin, sekä käyttäytymiseen (El Ouezzani ym. 2001).

El Ouezzani ym. (2001) tutkimuksessa mitattiin aavikkorotan ARC-tumakkeesta (*nucleus arcuatus hypothalami*) neuropeptidi Y:tä koodaavan lähetti-RNAn määrä *in situ* hybridisaatiolla. Mittaukset suoritettiin eri energettisessä tiloissa oleille aavikkorotille: normaalisti syöneille, horrostaville ja viisi päivää paastonneille. Sekä horrostavilla että paastonneilla aavikkorotilla havaittiin kasvua lähetti-RNAn määrässä. NPY:n määrän lisääntyminen vahvisti hypoteesia siitä, että se liittyy epänormaaliin syömiskäyttäytymiseen. NPY:n tiedetään olevan myös hypotermiaan liittyvä tekijä, joten on mahdollista että NPY:n ekspressio aavikkorotalla liittyy sekä ravinnonpuutteeseen että kylmänaltistukseen. Voidaan siis ajatella, että ARC-tumakkeen NPY:llä on merkittävä rooli energia-aineenvaihdunnan säätelyssä. (El Ouezzani ym. 2001)

Intraserebroventrikulaarisena injektiona annetun NPY:n tiedetään alentavan 1-3 astetta rottien ruumiinlämpötilaa. Rotat ovat kuitenkin tasalämpöisiä, joten tutkimus tehtiin nyt heterotermisellä siperian hamsterilla. Myös siperian hamsterilla ruumiinlämpötila laski merkittävästi injektion seurauksena. Reaktiossa oli kuitenkin vaihtelua yksilöiden ja päivien välillä. Korrelaatiota annetun NPY:n määrään ja horrostilan keston tai ruumiinlämpötilan laskun kanssa ei ollut havaittavissa. On siis mahdollista, että NPY aktivoi hypotalamuksen toimintaa, joka puolestaan tuottaa signaalit ja käynnistää horrosprosessin.  
(Paul ym 2005)

### 3 Endokriininen säätely

#### 3.1 Sirkannuaalinen kello

Ehdollisilla horrostajilla reagointi ympäristön lämpötilaan, ravinnon määrän tai fotoperiodin muutoksiin on havaittu olevan hyvin nopeaa (Ruf ym. 2012). Näin ne voivat helpommin hyödyntää tarjolla olevia resursseja ja vaipua horrokseen kun ympäristön olot ovat niille haasteelliset. Tilanne on kuitenkin toinen obligatorisilla horrostajilla, jotka ovat taipuvaisia horrostamaan vain tiettyä ajankohtana vuodesta (Kondo ym. 2006). Tästä esimerkkinä tutkimus, jossa keltaselkäsiiseleitä (*Callospermophilus lateralis*) pidettiin kolme vuotta stabiileissa laboratorio-oloissa ja ne silti ilmensivät aina samaan aikaan vuodesta kausiluontoisia muutoksia syömisessä, varastorasvojen kerryttämisessä, sekä horrostamisessa. (Lee ym. 1991)

Voimakas kausiluontoinen horrossykli silloinkin kun ympäristöolot pysyvät muuttumattomina viittaa siihen, että obligatorisilla horrostajilla horrosprosessia ohjaa sisäsyntyinen mekanismi, eli sirkannuaalinen kello (Lee ym. 1991). Sirkannuaalista kelloa ei kuitenkaan pidetä täysin ympäristöstä irrallisena, vaan sen epäillään kaipaavan ympäristöltä signaaleja hienosäätääkseen itseään. Sirkannuaalisen kellon on havaittu olevan luonnostaan tavallista vuoden kiertoa hieman lyhyempi, mutta ympäristön signaalien avulla se onnistuu pysymään sopivassa tahdissa ympäristön muiden kausiluontoisten tapahtumien kanssa (Chmura ym. 2022; Kondo ym 2006; Williams ym. 2014). Signaaleina toimivat tekijät ovat kuitenkin edelleen tarkemman tutkimuksen kohteena, mutta yhtenä tällaisena on pidetty muun muassa fotoperiodin muutoksia (Williams ym. 2014).

Huomio on kiinnittynyt fotoperiodin muutoksiin, sillä sen tiedetään vaikuttavan monilla nisäkäslajeilla sekä sirkadiaaniseen rytmiin, että moniin fenologisiin tapahtumiin, kuten esimerkiksi lisääntymiskauden aloittamiseen (Chmura ym. 2022; Williams ym. 2014). Sirkadiaanisella rytmillä taas epäillään olevan yhteyttä sirkannuaaliseen rytmiin. Tätä tukee myös tutkimustulokset, joiden mukaan sirkadiaanista rytmiä ohjaavan suprakiasmaattisen tumakkeen poistaminen eli SCN -ablaatio sekoitti myös siiseleiden sirkannuaalisen rytmin (Lee & Zucker, 1991).

Fotoperiodisen muutoksen vaikutuksen ajatellaan perustuvan siihen, että se vaikuttaa melatoniinin eritykseen ja sitä kautta aivolisäkkeen (*pars tuberalis*) TSH:n eli tyreotropiinin eritykseen. TSH puolestaan vaikuttaa kilpirauhashormonin eritykseen ja sitä kautta hypotalamuksen tanisytyeissä oleviin kilpirauhashormonista riippuvaisiin mekanismeihin. Tämän tapahtumasarjan onkin ajateltu toimivan laukaisijana neuroendokriinisten reittien uudelleenjärjestelylle, joita monet fenologiset tapahtumat edellyttävät. (Chmura ym. 2022; Murphy ym. 2012; Dardente ym. 2014).

Fotoperiodisen muutoksen vaikutus kaikkiin horroksen vaiheisiin on kuitenkin myös kyseenalaistettu: herättyään horroksesta siiseliurokset tyypillisesti viettävät noin kuukauden pituisen eutermisen ajanjakson pimeässä talvipesässään ennen ylöskaivautumista ja täten heräämisen on täytynyt tapahtua jonkin muun vihjeen indusoimana (Williams ym. 2014). On siis todennäköistä, että fotoperiodinen muutos toimii sirkannuaalisen kellon vihjeenä vain tietyissä horroksen vaiheissa, kuten esimerkiksi horroksen aloituksessa, mutta ei sen päättämisessä.

### 3.2 HP-kompleksi

HP-kompleksin eli horrokselle spesifisen proteiini-kompleksin on arveltu olevan obligatoristen horrostajien sirkannuaalisen rytmin vaikutuksen kohteena ja tärkeä horroksen aloittava signaali endokriiniselle järjestelmälle (Kondo ym. 2006). Tulkinta juontaa havaintoon, jossa aktiivisen HP-kompleksin määrä kasvaa aivoissa samanaikaisesti horroksen aloittamisen kanssa (Kondo ym. 2006). Saman työryhmän aiemmissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että plasmassa kiertävän HP-kompleksin määrä muuttuu päinvastoin (Kondo ym. 1992). Tämän ajatellaan liittyvän HP-kompleksien kvaternäärirakenteen eroihin plasmassa ja keskushermostossa: HP-kompleksi muodostuu maksassa ja erittyy sieltä verenkiertoon, sekä sieltä eteenpäin keskushermostoon. HP-kompleksista muodostuu kuitenkin biologisesti aktiivinen versio keskushermostossa vasta proteiinin alayksikön irtoamisen kautta (Seldin ym. 2014; Kondo ym. 2006).

Aiemmin mainitussa tutkimuksessa havaittiin myös, että HP-kompleksin vasta-aineiden antaminen horroksen aikana, joko lopetti tai lyhensi selvästi horroksen kestoa maaoravilla (Kondo ym. 2006). Lisäksi HP-kompleksin spesifisyyttä horrokselle alleviivasi havainto siitä, että vastaavaa proteiini-kompleksia ei löytynyt muutamilta ei-horrostavilta sukulaislajeilta.

HP-kompleksin spesifisyydestä juuri horrokselle on kuitenkin esitetty myös toisenlaista näyttöä. Useilta ei-horrostavilta nisäkkäiltä kuten esimerkiksi lehmältä on löydetty HP-kompleksin homologinen vastine ja sen arvellaan olevan konservoitunut osa nisäkkäiden DNA:ta (Seldin ym. 2014). Tämän lisäksi homologisen vastineen on havaittu noudattavan samankaltaisia vuosisyklisiä heilahteluja kuin horrostajilla, ilman minkäänlaista linkkiä varsinaiseen horroskäyttöön. HP-kompleksin kykyä alentaa ruumiinlämpötilaa tutkittiin myös antamalla HP-kompleksia hiirille ja havaittiin, että se vaikutti näiden syömiskäyttäytymiseen, mutta ei tuottanut muutoksia ruumiinlämpötilassa (Seldin ym. 2014).

Ristiriitaiset tulokset HP-kompleksista viittaavat siihen, että nimestään huolimatta HP-kompleksi ei ole horrokselle spesifinen. Sen on kuitenkin havaittu olevan osa kausiluontoisesti ilmenevää syömiskäyttäytymistä ja painonlisäyssykliä ja saattaa siten merkittävästi vaikuttaa horrokseen.

### **3.3 Leptiini ja greliini**

Monet lajit varautuvat horrokseen keräämällä merkittävän varastorasvakerroksen, jonka tarkoituksena on toimia energianlähteenä koko talvihorroksen ajan (Geiser 2013). Varastorasvan kertyminen näkyy painon nousuna ja ruumiinkoon kasvuna ennen horroksen aloitusta. Varastorasvan kerryttäminen on olennainen osa horrokseen valmistautumista ja siksi se aloitetaan tyypillisesti hyvissä ajoin ennen varsinaiseen horrokseen vaipumista. Myös varastorasvojen määrän, sekä laadun on havaittu vaikuttavan horrosprosessin aloittamisen ajankohtaan, keston, sekä siihen milloin yksilöt ylöskaivautuvat talvipesistään (Williams ym. 2014).

Tärkeimpiä eläinten ruokahalua ja rasvakudoksen kertymistä sääteleviä hormoneja ovat leptiini ja greliini. Näiden hormonien onkin epäilty olevan tärkeitä horroksen säätelijöitä ja mahdollisesti jopa sen laukaisevia tekijöitä (He ym. 2010). Leptiinin ja greliinin vaikutuksia pidetään vastakkaisina toisilleen.

Leptiinin tiedetään olevan rasvakudoksen erittämä ja se on hypotalamukselle tärkeä signaali rasvakudoksen määrästä (Xing ym. 2016). Se toimii kylläisyshormonina ja ehkäisee näläntunnetta, sekä edistää painonlaskua (Ormseth ym. 1996). Nisäkkäillä on havaittu

leptiinin määrän kasvua hyperfagisen vaiheen jälkeen, juuri ennen horroksen aloittamista, mikä on viitannut sen toimivan myös mahdollisena horroksen säätelijänä.

Zhu ym. (2014) lepakoilla tekemän tutkimuksen mukaan leptiinillä olisi rooli nisäkkäiden sisäisessä lämmönsäätelyssä. Tutkimusryhmä osoitti, että estämällä hypothalamuksessa olevien leptiinireseptorien (OB-RL) toiminnan, lepakot eivät enää pystyneet laskemaan ruumiinlämpötilaa tai sydämen sykettä. Toisin sanoen, ne eivät kyenneet enää vaipumaan horrokseen.

Myöhemmin mongoliansuslikeilla (*Spermophilus dauricus*) tehdyn tutkimuksen tulokset viittasivat kuitenkin toisenlaiseen lopputulemaan: Leptiini vaikutti syömiseen ja esti painonlisäystä, mutta ei vaikuttanut koe-eläinten ruumiinlämpötilaan tai kykyyn horrosta. Kokeessa hyperfagisessa tilassa olleille eläimille oltiin annettu leptiiniä ICV-injektioilla 12 päivän ajan, jonka jälkeen ne oltiin siirretty talvipesän oloja jäljittelevään laboratorioympäristöön. Kontrolliryhmästä löytyi kuitenkin yhtä paljon horrostavia yksilöitä kuin leptiinikäsittelyn saaneiden joukosta. (Xing ym. 2016)

Leptiinillä näyttäisi siis olevan merkittäviä vaikutuksia kausiluontoisiin muutoksiin energia-aineenvaihdunnassa ja painonlisäyssiikissä horrostavilla nisäkkäillä. Sen vaikutukset sisäisen lämmönsäätelyyn kuitenkin eroavat lepakoiden ja jyrsijöiden välillä merkittävästi. Leptiinin toiminta lepakoiden horroksen säätelyssä ei siten ole yleistettävissä kaikkiin nisäkkäisiin.

Greliinin puolestaan epäillä olevan olennainen tekijä varastorasvojen kerryttämisessä ennen horroksen aloittamista, sillä sen tiedetään lisäävään syömistä ja indusoivan painonnousua. Greliiniä erittyy mahalaukun limakalvoilta ja sen arvellaan vaikuttavan etenkin hypothalamukseen, joka kontrolloi syömiskäyttäytymistä ja energia-aineenvaihduntaa. Greliinin vaikutuksen hypothalamuksessa ajatellaan perustuvan siihen, että se lisää orexigeenisten neuropeptidien kuten esimerkiksi neuropeptidi Y:n tuotantoa (López & Nogueiras 2023).

Healy ym. (2010) tutkivat greliinitasojen kausiluontoisuutta horrostavilla napasiiseleillä (*Spermophilus lateralis*). Tutkimusryhmä mittasi greliinitasoa, sekä perifeerisesti annettujen greliini-injektoiden vastetta eri vuodenaikoina. Ilmeni, että talvihorroksen aikana greliinitasot olivat matalat ja suurin vaste greliini-injektioille ilmeni kesällä painonlisäyksen yhteydessä.

Tulokset viittaavat siihen, että greliini saattaa olla olennainen tekijä kausiluontoisten horrostajien painonlisäyssiikissä.

### 3.4 Sukupuolihormonit

Useilla horrostavilla jyrsijälajeilla on havaittu sukupuolten välisiä eroja niin horroksen ajoituksen kuin sen keston suhteen. Tästä esimerkkinä montanansiiselikoiraat (*Urocitellus richardsonii*), joiden on havaittu heräävän naaraita aikaisemmin ja viettävän liki kuukauden eutermisen ajanjakson talvipesässään (Williams ym. 2014; Michener 1992). Kyseinen ero sukupuolten välillä onkin herättänyt kysymyksen siitä, inhiboiko testosteroni horrostusta vai estääkö horroksen aikainen matala ruumiinlämpö gonadien toimintaa ja siittiöiden muodostusta?

Testosteronin inhiboivaa roolia tukevat tulokset keltaselkäsiiseleillä (*C. lateralis*) tehdystä tutkimuksesta, jossa havaittiin että veren plasmassa oleva testosteroni esti horrostamista, kun sitä annettiin pistoksena horrokseen vaipumisen tai siihen valmistautumisen aikana (Lee ym. 1990). Lisäksi lähi-idänsulikeilla (*Spermophilus xanthopyrnus*) on havaittu koirailta olevan huomattavasti enemmän aktivaatiopiikkejä kuin naarailta (Gur & Gur 2015).

Ruumiinlämpötilan vaikutusta gonadien toimintaan taas tukevat tulokset, joiden mukaan ensimmäisen vuoden siiselikoiraat sukukypsyvät nimeomaan ensimmäisen horroksensa aikana ja tämän kypsymisen on osoitettu tapahtuvan juuri aktivaatiopiikkien aikana käynnistyneen hypotalamus-gonadi-akselin kautta (Dai Pra ym. 2022). Myös Michener (1992) epäili aikaisemman heräämisen montanansiiselikoirailta johtuvan siitä, että siittiöidentuotanto vaatii toimiakseen tietyn ruumiinlämpötilan. Tämä olisi yhdenaikaisen heräämisen kanssa ongelmallista, sillä montanansiiselinaaraat ovat kiimassa lähes heti ylöskaivautuessaan talvipesästä.

Lee tutkimusryhmineen (1990) tutkivat testosteronin vaikutusta istuttamalla keinotekoisia testosteronia vapauttavia kiveksiä kastroiduille siiseleille ja huomasivat, että horroksenaikaiset aktivaatiopiikit käynnistyivät steroidihormoneista riippumatta. He kuitenkin arvelivat, että testosteronitasot vaikuttaisivat mekanismeihin, jotka säätelivät heräämistä ja palautumista aktivaatiopiikeistä horrostilaan. Kyseistä ajatusta tukee myös androgeenihormoneita testosteronia ja DHEA:ta (Dehydroepiandrosteenidioni) tutkineen

Richter ym. (2017) havainto siitä, että kastroidut napasiiselikoiraat horrostivat pidempään keväällä. On siis mahdollista, että aktivaatiopiikkejä ilmenee koirilla tiheämmin, jotta niiden testikset voivat kypsyä ennen lisääntymiskautta ja testosteronin inhibitorinen vaikutus horrokseen ilmenee sen kasvaessa tarpeeksi suuriin pitoisuuksiin. Täten testosteronilla olisi oma roolinsa myös horroksen säätelyssä. On kuitenkin huomioitava, että kaikilla horrostavilla lajeilla ei ilmene sukupuolten välisiä eroja horrokseen vaipumisen ajankohdassa tai kestossa. Tällaisia ovat esimerkiksi yhdyskunnissa horrostavat murmelit, jotka ajoittavat horroksensa synkronoidusti yhdyskunnan jäsenten kesken (Williams ym. 2014).

Sukupuolihormoneista myös estrogeenilla tiedetään olevan vaikutusta sekä ruumiinlämpötilaan että aineenvaihdunnan aktiivisuuteen. Lisäksi hypotalamuksen horrosta säätelevillä alueilla on estrogeeniin reagoivia neuroneita ja niiden on myös osoitettu olevan kykeneviä tuottamaan horrosmaisen tilan hiirillä (Zhang ym. 2020). Tämä viittaisi siihen, että estrogeenilla voisi olla merkittäviä vaikutuksia horroksen säätelyssä. Kuitenkin lähi-idäncultahamsterilla tehdyn tutkimuksen mukaan kohdun estrogeeni- ja progesteronitasot ovat horroksen aikana matalia ja myös vaste näille hormoneille on alentunut horrostilassa (Okulicz ym. 1988). Samassa tutkimuksessa havaittiin myös, että näiden hormonien pitoisuudet, sekä kohdun paino lisääntyvät horroksen edetessä kohti heräämistä. Tutkimusryhmä arvioikin, että myös naaraiden gonadien kypsyminen kohti lisääntymiskautta tapahtuisi horroksen aktivaatiopiikkien aikana.



## 4 Johtopäätökset

Nisäkkäiden kausiluontoiseen talvihorrokseen kuuluu kontrolloitu vaipuminen horrokseen ja siitä herääminen tietynä ajankohtana vuodesta. Lisäksi nisäkkäät ylläpitävät ruumiinlämpötilaansa tietyissä raja-arvoissa ja tuottavat säännöllisiä horrostusta jaksottavia aktivaatiopiikkejä säätelemällä aineenvaihduntansa tasoa. Nämä edellä mainitut tapahtumat edellyttävät toimivia säätelymekanismeja. Nisäkkäiden talvihorroksen säätelymekanismeja onkin tutkittu paljon ja useiden eri tekijöiden on havaittu vaikuttavan horroksen kulkuun.

Horrokseen vaikuttavat vahvasti neurologinen ja endokriininen säätely, jotka myös vuorovaikuttavat aktiivisesti keskenään. Etenkin hypotalamuksen rooli horroksen säätelijänä on osoitettu merkittäväksi. Sen on todistettu pysyvän aktiivisena horroksen aikana ja ilmentävän neuroprotektiivisiä elementtejä, kun monet muut aivoalueet ovat selkeästi suppressoituja. Lisäksi hypotalamuksen roolia korostaa se, että monet horrokseen vaikuttavat endokriiniset tekijät vaikuttavat juuri hypotalamuksen kautta. Hypotalamusta voidaankin pitää nisäkkäiden horrosprosessin pääasiallisena organisoijana, joka kontrolloi esimerkiksi horrokseen vaipumista ja aktivaatiopiikkien ilmentymistä. On kuitenkin huomionarvoista, että hypotalamuskaan ei indusoi horroskäytöstä itsenäisesti vaan sen toimintaa ajoittaa sisäinen sirkannuaalinen kello.

Tärkeään rooliin horroksen kannalta on nostettava myös somatosensorinen supressio. Etenkin nosiseptisten ja termoregulatoristen neuronien toiminnassa ilmenee inhibitiota horroksen aikana, mikä mahdollistaa ruumiinlämpötilan laskemisen uusiin horroksen aikaisiin raja-arvoihin. Ilman inhibitiota kyseiset neuronit reagoisivat kylmänaltistukseen ja ruumiinlämpötilan laskuun tuottaen erilaisen vasteen. Neurotransmission inhibition ajatellaan myös suojaavan neuroneita horroksenaikaisilta vaurioilta.

Endokriininen säätely vaikuttaa horroksen kulkuun etenkin energia-aineenvaihdunnan kautta. HP-kompleksin, jota aiemmin pidettiin spesifisenä juuri horrostaville nisäkkäille, osoittautui viimeaikaisten tutkimusten valossa olevan tyypillinen hormoni myös ei-horrostavilla nisäkkäillä ja säätelevän pääasiassa syömiskäyttäytymistä. Samankaltaisia havaintoja ollaan tehty myös leptiinistä ja greliinistä. Leptiinillä oltiin tutkimuksissa havaittu olevan vaikutuksia lepakoiden ruumiinlämpötilan laskuun, mutta jyrsijöillä teetetyt kokeet antoivat toisenlaisen tuloksen. Jyrsijöiden vasteen mukaan leptiinin ja greliinin tärkein rooli olisi

syömiskäyttäytymisen säätelyssä mahdollistaen varastorasvojen kertymisen ennen horrokseen vaipumista, sekä niiden käytön horroksenaikaisena energianlähteenä. On kuitenkin täsmennettävä, että varastorasvojen kertyminen ja muutokset energia-aineenvaihdunnassa ovat tärkeitä signaaleita horrosprosessin aikana ja voivat siten vaikuttaa merkittävästikin horroksen kulkuun.

Sukupuolihormonien tarkastelu paljasti sen, että ne saattavat toimia tärkeänä signaalina horroksen lopettamiselle. Tutkimusten mukaan gonadi-hypotalamus-akselin on havaittu aktivoituvan juuri aktivaatiopiikkien aikana, mikä puolestaan johtaa sukupuolihormonien pitoisuuksien kasvuun horroksen edetessä. Etenkin tarpeeksi suurien testosteroni määrien oltiin havaittu estävän horrostamista ja testisten toiminnan estämisen puolestaan lisäävän horrostamista.

Nisäkkäiden talvihorroksen säätelymekanismien kartoittaminen on tärkeä osa niiden sopeutumiskyvyn ja fenologian ymmärtämistä. Tämä on puolestaan olennaista tulevaisuuden kannalta, sillä ilmastonmuutoksen edetessä on pystyttävä esimerkiksi ennustamaan suojelupäätöksiä tehtäessä missä määrin horrostavat lajit ovat kykeneväisiä muuttamaan toimintaansa uusiin ympäristöoloihin sopiviksi.

## Lähteet

- Bing, C., Pickavance, L., Wang, Q., Frankish, H., Trayhurn, P., & Williams, G. (1997). Role of hypothalamic neuropeptide Y neurons in the defective thermogenic response to acute cold exposure in fatty Zucker rats. *Neuroscience*, *80*(1), 277–284.  
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00121-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00121-8)
- Cerri, M., Mastrotto, M., Tupone, D., Martelli, D., Luppi, M., Perez, E., Zamboni, G., Amici, R. (2013). The inhibition of neurons in the central nervous pathways for thermoregulatory cold defense induces a suspended animation state in the rat. *The Journal of Neuroscience*, *33*(7), 2984–2993.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3596-12.2013>
- Chmura, H. E., Duncan, C., Saer, B., Moore, J. T., Barnes, B. M., Loren Buck, C., Christian, H. C., Loudon, A. S.I., Williams, C. T. (2022). Hypothalamic remodeling of thyroid hormone signaling during hibernation in the arctic ground squirrel. *Communications Biology*, *5*(1), 492–492. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03431-8>
- Dai Pra, R., Mohr, S. M., Merriman, D. K., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2022). Ground squirrels initiate sexual maturation during hibernation. *Current Biology*, *32*(8), 1822–1828.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.032>
- Dardente, H., Hazlerigg, D. G., & Ebling, F. J. P. (2014). Thyroid hormone and seasonal rhythmicity. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, *5*, 19–19.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00019>
- El Ouezzani, S., Lafon, P., Tramu, G., & Magoul, R. (2001). Neuropeptide Y gene expression in the jerboa arcuate nucleus: modulation by food deprivation and relationship with hibernation. *Neuroscience Letters*, *305*(1), 21–24. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01803-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01803-1)
- Findlay-Robinson, R., Deecke, V. B., Weatherall, A., & Hill, D. L. (2023). Effects of climate change on life-history traits in hibernating mammals. *Mammal Review*, *53*(2), 84–98.  
<https://doi.org/10.1111/mam.12308>

- Florant, G. L., & Healy, J. E. (2012). The regulation of food intake in mammalian hibernators: a review. *Journal of Comparative Physiology. B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, 182(4), 451–467. <https://doi.org/10.1007/s00360-011-0630-y>
- Geiser, F. (2013). Hibernation. *Curr. Biol.* 23, R188–R193.
- Geiser, F. (1998). Evolution of daily torpor and hibernation in birds and mammals: importance of body size. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 25(9), 736–740. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1998.tb02287.x>
- Gur, M. K., & Gur, H. (2015). Age and sex differences in hibernation patterns in free-living Anatolian ground squirrels. *Mammalian Biology : Zeitschrift Für Säugetierkunde*, 80(4), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.mambio.2015.02.006>
- He, L., Pan, Y., He, G., Lin, B., Liao, C.-C., Zuo, X., & Yuan, L. (2010). Structural and functional studies of leptins from hibernating and non-hibernating bats. *General and Comparative Endocrinology*, 168(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.04.001>
- Healy, J. E., Ostrom, C. E., Wilkerson, G. K., & Florant, G. L. (2010). Plasma ghrelin concentrations change with physiological state in a sciurid hibernator ( *Spermophilus lateralis* ). *General and Comparative Endocrinology*, 166(2), 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.12.006>
- Henry, P.-G., Russeth, K. P., Tkac, I., Drewes, L. R., Andrews, M. T., & Gruetter, R. (2007). Brain energy metabolism and neurotransmission at near-freezing temperatures: in vivo <sup>1</sup>H MRS study of a hibernating mammal. *Journal of Neurochemistry*, 101(6), 1505–1515. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04514.x>
- 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.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.020>
- Ishiwata, T., Saito, T., Hasegawa, H., Yazawa, T., Kotani, Y., Otokawa, M., & Aihara, Y. (2005). Changes of body temperature and thermoregulatory responses of freely moving rats during GABAergic pharmacological stimulation to the preoptic area and anterior hypothalamus in several ambient temperatures. *Brain Research*, 1048(1), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.027>
- Jastroch, M., Giroud, S., Barrett, P., Geiser, F., Heldmaier, G., & Herwig, A. (2016). Seasonal Control of Mammalian Energy Balance: Recent Advances in the Understanding of Daily Torpor and Hibernation. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(11), np-n/a.  
<https://doi.org/10.1111/jne.12437>
- Kondo, N., and Kondo, J. (1992). Identification of novel blood proteins specific for mammalian hibernation. *Journal of Biological Chemistry*, 267, 473–478.
- Kondo, N., Sekijima, T., Kondo, J., Takamatsu, N., Tohya, K., & Ohtsu, T. (2006). Circannual Control of Hibernation by HP Complex in the Brain. *Cell*, 125(1), 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.017>
- Lee, T. M., Pelz, K., Licht, P., & Zucker, I. (1990). Testosterone influences hibernation in golden-mantled ground squirrels. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 259(4), 760-R767.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.259.4.R760>
- Lee, T. M., & Zucker, I. (1991). Suprachiasmatic Nucleus and Photic Entrainment of Circannual Rhythms in Ground Squirrels. *Journal of Biological Rhythms*, 6(4), 315–330. <https://doi.org/10.1177/074873049100600403>
- López, M., & Nogueiras, R. (2023). Ghrelin. *Current Biology*, 33(21), R1133–R1135.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.09.009>

- 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 (Cambridge)*, *21*(12), 3329–3337.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.083>
- Michener, G. R. (1992). Sexual Differences in Over-Winter Torpor Patterns of Richardson's Ground Squirrels in Natural Hibernacula. *Oecologia*, *89*(3), 397–406.  
<https://doi.org/10.1007/BF00317418>
- 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.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-012820-095945>
- Mousavi, S., Qiu, H., Andrews, M. T., & Checco, J. W. (2023). Peptidomic Analysis Reveals Seasonal Neuropeptide and Peptide Hormone Changes in the Hypothalamus and Pituitary of a Hibernating Mammal. *ACS Chemical Neuroscience*, *14*(14), 2569–2581.  
<https://doi.org/10.1021/acscemneuro.3c00268>
- Murphy, M., Jethwa, P. H., Warner, A., Barrett, P., Nilaweera, K. N., Brameld, J. M., & Ebling, F. J. P. (2012). Effects of Manipulating Hypothalamic Triiodothyronine Concentrations on Seasonal Body Weight and Torpor Cycles in Siberian Hamsters. *Endocrinology (Philadelphia)*, *153*(1), 101–112. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1249>
- Oh, S.-J., Jung, S.-C., Kwon, O.-B., Kim, Y.-S., Kim, M.-Y., Kim, S., ... Shin, H.-C. (2004). Hypothermia-induced changes of afferent sensory transmission to the VPM thalamus of rats and hamsters. *Brain Research*, *1003*(1), 122–129.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.12.045>
- Okulicz, W. C., Darrow, J. M., & Goldman, B. D. (1988). Uterine steroid hormone receptors during the estrous cycle and during hibernation in the Turkish hamster (*Mesocricetus brandti*). *Biology of reproduction*, *38*(3), 597–604.  
<https://doi.org/10.1095/biolreprod38.3.597>

- Ormseth, O. A., Nicolson, M., Pelleymounter, M. A., & Boyer, B. B. (1996). Leptin inhibits prehibernation hyperphagia and reduces body weight in arctic ground squirrels. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 271(6), 1775-R1779. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.6.r1775>
- Paul, M. J., Freeman, D. A., Park, J. H., & Dark, J. (2005). Neuropeptide Y induces torpor-like hypothermia in Siberian hamsters. *Brain Research*, 1055(1), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.06.090>
- Richter, M. M., Barnes, B. M., O'Reilly, K. M., Fenn, A. M., & Buck, C. L. (2017). The influence of androgens on hibernation phenology of free-living male arctic ground squirrels. *Hormones and Behavior*, 89, 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.12.007>
- Ruf, Thomas., Bieber, Claudia., Arnold, Walter., & Millesi, Eva. (Eds.). (2012). *Living in a Seasonal World [electronic resource] : Thermoregulatory and Metabolic Adaptations / edited by Thomas Ruf, Claudia Bieber, Walter Arnold, Eva Millesi.* (1st ed. 2012.), s. 63. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-28678-0>
- Schwartz, C., Hampton, M., & Andrews, M. T. (2013). Seasonal and Regional Differences in Gene Expression in the Brain of a Hibernating Mammal. *PloS One*, 8(3), e58427–e58427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058427>
- Seldin, M. M., Byerly, M. S., Petersen, P. S., Swanson, R., Balkema-Buschmann, A., Groschup, M. H., & Wong, G. W. (2014). Seasonal oscillation of liver-derived hibernation protein complex in the central nervous system of non-hibernating mammals. *Journal of Experimental Biology*, 217(15), 2667–2679. <https://doi.org/10.1242/jeb.095976>
- Williams, C. T., Barnes, B. M., Kenagy, G. J., & Buck, C. L. (2014). Phenology of hibernation and reproduction in ground squirrels: integration of environmental cues with endogenous programming. *Journal of Zoology (1987)*, 292(2), 112–124. <https://doi.org/10.1111/jzo.12103>

- Xing, X., Tang, G.-B., Sun, M.-Y., Yu, C., Song, S.-Y., Liu, X.-Y., ... Wang, D.-H. (2016). Leptin regulates energy intake but fails to facilitate hibernation in fattening Daurian ground squirrels (*Spermophilus dauricus*). *Journal of Thermal Biology*, *57*, 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.01.013>
- Zhang, Z., Reis, F. M. C. V., He, Y., Park, J. W., DiVittorio, J. R., Sivakumar, N., ... Correa, S. M. (2020). Estrogen-sensitive medial preoptic area neurons coordinate torpor in mice. *Nature Communications*, *11*(1), 6378–6378. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20050-1>
- Zhu, T., Yuan, L., Jones, G., Hua, P., He, G., Chen, J., & Zhang, S. (2014). OB-RL silencing inhibits the thermoregulatory ability of Great Roundleaf Bats ( *Hipposideros armiger* ). *General and Comparative Endocrinology*, *204*, 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.04.028>