



# NÅR BJØRNEN GÅR I HI

**Den brune bjørn tilbringer ca. 6 måneder i vinterhi, hvor den hverken får vådt eller tørt. Forskere forsøger at forstå de biokemiske og fysiologiske tilpasninger, der ligger bag bjørnens fascinerende evne til at spare på ressourcerne.**

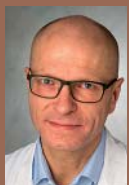
## Forfatterne



Karen G. Welinder er professor emerita (civilingeniør i kemi, lic. techn.) i bioteknologi ved Institut for Kemi og Biovidenskab, Aalborg Universitet.  
kgw@bio.aau.dk



Michael Toft Overgaard er professor mso, samme sted (cand.scient. og ph.d.).  
mto@bio.aau.dk



Ole Frøbert er overlæge og adjungeret professor ved Universitetssjukhuset Örebro, Sverige (MD, ph.d.).  
ole.frobert@regionorebrolan.se

**B**jørnen er rask og rørig, når den om foråret forlader sit vinterhi og begynder at lede efter føde.

I de forgangne 6 måneder i hi har den ligget nogenlunde stille uden at få liggensår, blodpropper eller hjertesvigt trods en puls på kun 10 slag per minut. Muskel- og knoglemasse er næsten uændret, mens fedtet er væk. Den har hverken spist eller drukket, haft afføring eller tisset. Alligevel er den ikke forgiftet af affaldsstoffer. Bjørnen er altså udstyret med biokemiske netværk, der tillader næsten fuldstændigt genbrug af cellernes slidte komponenter. Vi mennesker ville gerne kunne efterligne bjørnen i det omfang, der

passer os: Drive den af uden konsekvenser for helbredet, og spare på mad, vand og energi, måske.

## Bjørneprøver

Det skandinaviske bjørneprojekt har siden 1984 studeret de vilde brune bjørne i felten for at sikre sunde bestande. Da bjørnens tilpasning til overlevelse i vinterhi er en oplagt inspirationskilde for patientbehandling, blev projektet udvidet efter 2009 på initiativ af Ole Frøbert. Unge bjørne har tidligere fået GPS-halsbånd på, når de kom frem i april. I jagtsæsonen om efteråret bestemmer projektgruppen, hvilke bjørne der befinder sig i et passende område af Dalarna

i Sverige. I februar spores så 7-10 udvalgte unge bjørne. De gamle er for farlige at håndtere. Forskerne bedøver og vejer dyret, måler fysiologiske parametre samt tager især blodprøver, før bjørnen skubbes tilbage i hiet. Nøjagtig de samme dyr spottes igen i juni fra helikopter, og nye prøver tages.

Analysen af blodprøverne viser, hvordan bjørnens overordnede fysiologi i hi er blevet tilpasset via ændringer i de biokemiske netværk.

## Fedtforbrænding

Det er velkendt, at fedtforbrændingen leverer både energi og vand. Men der spares kraftigt i hi.

← Vinterkaravane på "bjørnejagt" i Dalarna, Sverige (Foto: Ole Frøbert)



Forskerne har 60 min til alle målinger og prøvetagninger. Blod- og plasmaprøver blev indsamlet fra de samme syv 2-3 årige brunbjørne (*Ursus arctos*) i februar og igen i juni. (Foto: Ole Frøbert)

Kropstemperaturen falder med ca. 6 °C, men er stadig over 30 °C. Bjørnen har en kraftigt isolerende pels, og der er læ i vinterhulen. Andre har også vist, at iltoptag og dermed energiforbruget i hi kun er 25 % af det normale om sommeren. Fedtforbrændingen sørger både for kropsvarmen, metabolisk energi og vand. Fedt består især af kulstof og hydrogen, og det forbrænder med oxygen fra luften til vand og kuldi-oxid, der hovedsageligt udåndes via lungerne. Man kan beregne, at 1 kg fedt danner tæt på 1 liter vand, og at det er al det vand, som en ung bjørn på 60 kg har at gøre godt med i 11 dage. Det giver anledning til en vis dehydrering om vinteren. Fordelen ved det er, at det sparer energi til den kostbare protein-syntese, da dehydrering betyder, at koncentrationen af alle komponenter øges "ganske gratis".

Om sommeren spiser bjørnen både planter og dyr, der giver kulhydrat,

protein og olie/fedt. Om vinteren står menuen på rent fedt, der fra bjørnens egne fedtdepoter transporteres rundt i blodbanen og omsættes i mitokondrierne i alle kroppens celler. Det ses klart i vinterblodet, der har forøgede niveauer af få udvalgte fedttransportproteiner, især serum albumin, og kun en enkelt bredspektret lipase (dvs. enzym, der spalter lipid=fedt), der er forhøjet 35 gange.

Her aner man et trick, der til slut viste sig at være generelt for plasmaproteiner. Proteinniveauerne af stort set alle de forskellige proteiner er væsentligt lavere om vinteren, bortset fra nogle få nøgleproteiner med bredspektrede funktioner. At koncentrationen af alle plasmaproteiner tilsammen (total protein) alligevel er øget til 110-125 % om vinteren pga. dehydrering passer med, at serum albumin, der udgør tæt på halvdelen af total blodplasma-protein, er øget til 120-125 %.

### Immunsystemet

Der er skruet kraftigt ned for immunsystemet med lave niveauer af hvide blodceller og alle antistoffer med undtagelse af den type antistof, der kaldes IgA. Den beskytter pattedyrs indre og ydre overflader, der kommer i kontakt med mikroorganismer. IgA er fordoblet om vinteren. Hele komplementsystemet, der forstærker immunforsvaret, er væsentligt reduceret. Til gengæld fandt vi betydeligt forhøjede niveauer af fire antimikrobielle proteiner, fx lysozym, der kan opløse bakterier.

Andre forskere har fundet, at sårhelingen fungerer normalt i vinterbjørne. Også her assisterer antimikrobielle komponenter. Vi viser, at niveauerne af alle faktorerne i blodkoagulationssystemet er reducerede med undtagelse af de tre centrale komponenter: faktor X, thrombin og fibrinogen. Faktor X aktiverer thrombin, der får fibrinogen

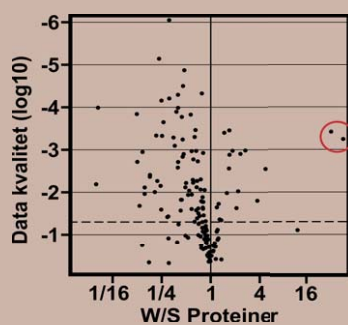


## Metoder og resultater

Niveauerne af blodceller samt af ca. 200 dominerende proteiner af 150 metabolitter, især aminosyrer og fedtstoffer, blev bestemt i en vinter- og sommerblodprøve for hver enkelt bjørn med state-of-art massespektrometriske metoder og certificerede kliniske analyser. For hver blodkomponent beregnes herefter forholdet mellem vinter- og sommerniveauerne i hver bjørn. Vores resultater er herefter bedømt ud fra middelværdierne for 7 unge bjørne.

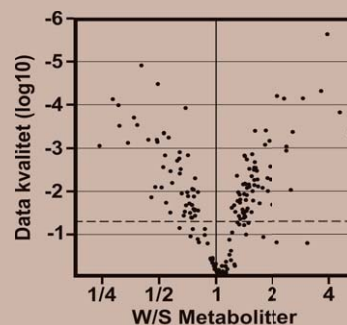
Resultaterne for ændringer i protein- og metabolit-koncentrationer er illustreret i de to figurer. Hvert enkelt proteins koncentration om vinteren (W) er sammenlignet med koncentrationen om sommeren (S). Forholdet W/S er afbildet og viser, at der er mindre af de fleste proteiner om vinteren.

Den vandrette akse viser, om kon-



centrationerne er gået op (til højre) eller ned (til venstre). Den lodrette akse viser den statistiske sandsynlighed (p-værdier) for, at W/S værdierne er korrekte. De værdier, der ligger over den stiplede linje, anses for sikre.

Nogle få proteiner er stærkt øgede om vinteren, fx de to i den røde cirkel. Sex hormone-binding globulin (SHBG) er forhøjet med en faktor 45, mens lipasen CEL er forhøjet 32 gange.



Metabolitterne er mere jævnt fordelt. Det betyder, at de fleste metabolitter har en ændret koncentration om vinteren. Nogle af de signifikant øgede metabolitkoncentrationer finder vi for aminer med mere end 2 kvælstofatomer, fx creatinin, der er øget 4 gange. Så her gemmes det kvælstof, som bjørnen ikke kan udskille via urinen, mens den er i hi.

Figurer efter: Welinder et al. (2016), J Biol Chem 291, 22509-22523

til at koagulere. Dvs. at der straks dannes en lille blodprop, der lukker såret, hvorefter en normal heling kan finde sted. Med funktionelle analyser af syv af koagulationsfaktorerne har vi bekræftet, at der er denne individuelle regulering af blodkoagulationskaskadens faktorer. Den meget komplicerede regulering af blodkoagulationen er selvsagt central for at forhindre skadelige blodpropper i alle pattedyr. Også her har bjørnen et sparetrick, idet en enkelt bredspektret inhibitor (dvs. hæmmer) af proteinspaltende enzymer kaldet  $\alpha$ -2-makroglobulin er øget til 170 % og kan erstatte en lang række meget specialiserede inhibitorer.

### Proteinsyntesen

#### – den helt store besparelse

Vores konklusion er, at det er proteinsyntesen, der er sparet voldsomt på om vinteren, og som bringer energiforbruget helt ned på 25 %. Proteinerne holder længe om vinteren, før de må fjernes

pga. kemiske fejl. Kropscellerne bruger 50-90 % af deres energi til proteinsyntese og kun mindre end 10 % til det proteinkodende mRNA. Amerikanske forskere har vist, at komponenterne, der oversætter mRNA til protein, er forhøjede om vinteren for amerikansk sortbjørn i hi. Det betyder, at der lynhurtigt kan skrues op for syntesen af et protein efter behov. Det er også heldigt, at det dominerende serum albumin har en meget længere halveringstid end de fleste andre proteiner (flere måneder i modsætning til timer). Generelt kan proteinsyntesen for bjørne i hi reduceres på grund af dehydrering og på grund af reducerede nedbrydningshastigheder ved den 6 °C lavere kropstemperatur, samt det øgede niveau af den bredspektrede proteasehæmmer  $\alpha$ -2-makroglobulin.

### Hvordan opstår dvaletilstanden?

Evnen til at tilpasse sig inaktivitet i dvale er indbygget i dyreverdenens arvmasse. Pindsvin, flagermus og

nogle fugle går også i dvale, men har kropstemperaturer tæt på nulpunktet i modsætning til bjørnens mere end 30 °C. Brunbjørn og isbjørn er meget nært beslægtede arter, men isbjørnen har travlt med at fouragere i de dybfrosne vintermåneder og går ikke i hi. Vores arbejde understreger en fantastisk biokemisk tilpasningsevne, og at der kan skrues op og ned for alle geners aktivitet. De biokemiske netværk interagerer og tilpasser sig på en endnu mere kompleks måde, end vi havde troet, og styrer dermed fysiologien. Et vigtigt reguleringsprotein kaldet SHBG (sex hormon-binding globulin) er øget 45 gange i vinterbjørnen og er åbenbart vigtig for dvalens opretholdelse, hvilket er en hidtil ukendt funktion for dette protein.

### Meget at lære endnu

Der er fortsat nok at tage fat på. Vi formoder, at den helt overordnede forberedelse til dvale, opretholdelse af dvale og afslutning på dvaletil-

standen er styret af lysintensiteten, muligvis via temperaturen. Det er et centralt grundvidenskabeligt spørgsmål for biologer. Her kommer vi til kort som kemikere/læger. Vores bidrag har bestået i at vise, hvordan et dyr/menneske er udstyret til at kunne overleve ekstreme tilstande ved at økonomisere med kroppens ressourcer gennem en forenkling af blodets proteinsammensætning. Derfor gælder det fremover om at lære at styre kroppens reaktioner i en ønsket eller nødvendig retning med så enkle midler som muligt.

Med vores teknologi har vi kunnet analysere plasmaproteiner over en vis størrelse, men ikke de mindre peptidhormoner, der signalerer til kroppens celler om at tilpasse sig til organismens behov.

Der er fortsat meget at lære om pattedyrs fysiologi.

Og der er også et spring til at forebygge blodpropper, åreforkalkning, diabetes, fedme, knogleskørhed og liggesår hos mennesker. ■



### Det skandinaviske bjørneprojekt

Det skandinaviske bjørneprojekt blev startet i Sverige i 1984 og udvidet til Norge i 1987. En forståelse af og ønsket om medicinske anvendelser af bjørnens bemærkelsesværdige tilpasning til 6 måneders inaktivitet blev påbegyndt i 2009.

En række danske eksperter inden for blodiltning, fedtomsætning (Aarhus universitet), hjerterytme (Gentofte Hospital), brunt fedt (Københavns Universitet), stamceller og proteinforskning (Aalborg Universitet) er efterfølgende blevet involveret.

Det kræver omhyggelige forberedelser at indsamle prøver især fra irritable bjørne i hi. Forskerteamet har ekspertiser inden for sporing, håndtering og bedøvelse af dyr, logistik og prøveudtagning og består af veterinærer, medicinere og biokemikere.

Centrifugering af blod i felten. Hæmatologiske analyser og andre standardkliniske analyser blev efterfølgende udført i certificerede universitetshospitaler. (Foto: Michael Toft Overgaard)

**Mere information:**  
Karen Gjesing Welinder et al. (2016) Biochemical Foundations of Health and Energy Conservation in Hibernating Free-Ranging Subadult Brown Bear *Ursus arctos*. J Biol Chem 291, 22509-22523

<http://bearproject.info>

Ole Frøbert. [www.dr.dk/nyheder/viden/naturvidenskab/bjoernens-vintersoevn-kan-hjaelpe-syge-og-astronauter#/02:06](http://www.dr.dk/nyheder/viden/naturvidenskab/bjoernens-vintersoevn-kan-hjaelpe-syge-og-astronauter#/02:06)

Peter Godsk Jørgensen. [www.youtube.com/watch?v=G-2SRqMXSsc](http://www.youtube.com/watch?v=G-2SRqMXSsc)

# Announce