

El ciclo reproductivo de la oveja

Sheep reproductive cycle

DOI: 10.46932/sfjdv3n6-040

Received in: November 04th, 2022

Accepted in: December 06th, 2022

Paola Isaira Correa Aguado

Maestra en Ciencias Producción Animal en Zonas Áridas

Institution: Universidad Autónoma de Zacatecas

Dirección: Jdn. Juárez #147, Centro Histórico, 98000 Zacatecas, Zac., México

Correo electrónico: pica83@gmail.com

Zimri Cortés Vidauri

Doctorado en Ciencias Agropecuarias

Institution: Universidad Autónoma de Zacatecas - Cuerpo Académico de Biotecnología y Reproducción Animal [CABRA-UAZ-127]

Dirección: Jdn. Juárez #147, Centro Histórico, 98000 Zacatecas, Zac., México

Correo electrónico: mvzzcv@hotmail.com

Carlos Fernando Aréchiga Flores

Doctor of Philosophy/Environmental Physiology of Reproduction

Institution: Universidad Autónoma de Zacatecas - Cuerpo Académico de Biotecnología y Reproducción Animal [CABRA-UAZ-127]

Dirección: Jdn. Juárez #147, Centro Histórico, 98000 Zacatecas, Zac., México

Correo electrónico: arechiga.uaz@gmail.com

Romana Melba Rincón Delgado

Doctorado en Ciencias Pecuarias

Institution: Universidad Autónoma de Zacatecas - Cuerpo Académico de Biotecnología y Reproducción Animal [CABRA-UAZ-127]

Dirección: Jdn. Juárez #147, Centro Histórico, 98000 Zacatecas, Zac., México

Correo electrónico: rmelba47@hotmail.com

Claudia Elisa Valdez Miramontes

Doctorado en Ciencias Biomédicas Básicas

Institution: Universidad Autónoma de Zacatecas - Cuerpo Académico de Biotecnología y Reproducción Animal [CABRA-UAZ-127]

Dirección: Jdn. Juárez #147, Centro Histórico, 98000 Zacatecas, Zac., México

Correo electrónico: claudiavm@uaz.edu.mx

Marco Antonio López Carlos

Doctorado en Ciencias Biológicas

Institution: Universidad Autónoma de Zacatecas - Cuerpo Académico de Investigación Aplicada en Medicina Veterinaria y Zootecnia [CAIAMVZ-UAZ-185]

Dirección: Jdn. Juárez #147, Centro Histórico, 98000 Zacatecas, Zac., México

Correo electrónico: lopcarmarco@hotmail.com

Ignacio Mejía Haro

PhD en Nutrición Animal, Cuerpo Académico de Nutrición Animal

Institution: Instituto Tecnológico El Llano, Aguascalientes

Dirección: México 70, 20330 Aguascalientes, Ags., México

Correo electrónico: ignacio.mh@llano.tecm.mx

RESUMEN

La hormona melatonina regula el ciclo reproductivo de la oveja, para que los partos ocurran en primavera y verano, por ser la temporada del año más favorable para la supervivencia de los corderos recién nacidos. La melatonina se produce en la glándula pineal durante las horas de oscuridad del día y ejerce su acción sobre la *pars tuberalis* (PT) de la hipófisis. El fotoperiodo bajo del otoño e invierno (i.e., pocas horas luz por día) y una mayor secreción de melatonina estimulan al eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal (H-H-G) para iniciar la actividad ovárica, comenzar la ciclicidad estral y garantizar la concepción en las ovejas. Generalmente, la gestación se logra durante el otoño e invierno y los partos se presentan durante la primavera. Es decir, las ovejas estarían lactando durante primavera y verano. El anestro de las ovejas se presenta durante los días con mayor número de horas luz por día (primavera-verano). La hormona prolactina (PRL), se secreta durante la lactancia y su producción se incrementa durante los días con mayor cantidad de horas luz por día. Por lo tanto, la secreción de prolactina se comporta de manera inversa a la producción de melatonina. En los días con mayor cantidad de horas luz se reduce la secreción de melatonina en la *pars tuberalis* (anestro), y se promueve la síntesis de la isoforma del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) relacionado con la angiogénesis. Aunado a ello, se incrementa la síntesis de taquicinas, sustancia P y neuroquinina A en la *pars tuberalis* y se estimula la síntesis de prolactina en la *pars distalis* (PD) de la hipófisis. Al disminuir la melatonina, se incrementa la expresión del factor de transcripción Eya3, el cual a través de la secreción de tirotrópina (TSH) reduce la liberación episódica de GnRH y probablemente se relacione con el establecimiento de la retroalimentación negativa del estradiol sobre el hipotálamo para reducir la secreción de GnRH, efecto estimulado por la dopamina. El VGFA también inhibe la expresión del gen FSH, con lo que se inactiva al eje H-H-G. La prolactina, junto con la dopamina, reducen el efecto de la GnRH sobre la secreción de ambas gonadotropinas: hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), por parte de la adenohipófisis.

Palabras clave: oveja, fotoperiodo, melatonina, ciclo reproductivo, prolactina.

ABSTRACT

Melatonin hormone regulate sheep reproductive cycle, so that calving occurs in spring and summer, becoming the most favorable season of the year for survival of newborn lambs. Melatonin is produced by the pineal gland during dark-hours of the day and exerts its action in the *pars tuberalis* (PT) of the pituitary gland. Low photoperiod of autumn and winter (i.e., few light hours per day) and increased melatonin secretion stimulate the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (H-P-G) to initiate ovarian activity, begin estrous cyclicity and ensure conception in sheep. Generally, gestation is achieved during the fall and winter and births occur during the spring. That is, the sheep would be lactating during spring-summer. Anestrus of sheep occurs during the days with the highest number of light hours per day (spring-summer). Prolactin hormone is secreted (PRL) during lactation and its production increases during the days with more light hours per day. Therefore, the secretion of prolactin is inverse to the production of melatonin. On days with more light hours, melatonin secretion is reduced and the synthesis of the vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform related to angiogenesis is promoted. In addition to this, the synthesis of tachykinins, substance P and neurokinin A increased in the *pars tuberalis* and the synthesis of prolactin is stimulated in the *pars distalis* (PD) of the pituitary gland. Besides, melatonin secretion decreases in the *pars tuberalis* (anestrus), and the expression of the transcription factor Eya3 is increased, which through the secretion of thyrotropin (TSH) reduces the episodic release of GnRH that seems related to the establishment of the negative feedback of estradiol on hypothalamus to reduce GnRH secretion, a dopamine-stimulated effect. VGFA also inhibits the expression of the FSH gene, thereby inactivating the

H-P-G axis. Prolactin, together with dopamine, reduce the effect of GnRH on the secretion of both gonadotropins: follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), by the anterior pituitary.

Keywords: sheep, fotoperiod, melatonin, reproductive cycle, prolactin.

1 INTRODUCCIÓN

El fotoperiodo influye sobre la programación del ciclo reproductivo de la oveja, de manera que los partos se presenten en primavera, la temporada más adecuada para la supervivencia de la descendencia (Bartness et al., 1993; Malpaux et al., 1997; 2002; Morgan y Hazlerigg, 2008). Ésta es la época más favorable para las crías recién nacidas, debido a una mayor disponibilidad de alimento y a que les permite crecer adecuadamente, así como acumular grasa para tolerar las bajas temperaturas ambientales del invierno. De esta manera, se establece la estacionalidad reproductiva, característica de los ovinos, caprinos y otras especies animales (Karsch et al., 1980; Bronson y Heideman, 1994). El efecto del fotoperiodo se hace a través de la melatonina, hormona que se produce en la glándula pineal (Karsch et al., 1984). Esta hormona se secreta durante las horas de oscuridad del día en forma independiente a la temporada del año, y de acuerdo al período de su secreción, se determina la presencia de ciclos estrales, y como consecuencia, la concepción, gestación y lactancia (Malpaux *et al.*, 1997; 2002; Cebulj-Kadnuc et al., 2017).

En el otoño, se reducen las horas luz del día, y se alarga el período de secreción de melatonina. Ello influye sobre el hipotálamo para la secreción de GnRH y como consecuencia la presencia de ciclos estrales (Malpaux et al., 1997). Por lo tanto, los ciclos estrales se presentan en otoño y las gestaciones se desarrollan en el otoño e invierno (cuando el fotoperiodo es bajo; i.e., pocas horas luz durante el día). Los partos ocurren en primavera y por consiguiente, la lactancia se lleva a cabo en primavera-verano (fotoperiodo alto) (Kennaway y Rowe, 1995). El efecto del fotoperiodo sobre la lactancia se hace a través de la secreción de prolactina, por lo tanto constituye la señal bioquímica que regula el proceso de lactancia (Johnston, 2004). La prolactina también influye sobre la caída del pelaje (muda), en la temporada que comienza a incrementarse la temperatura ambiente, y la renovación del pelaje al aproximarse el invierno. El aumento de la temperatura ambiente también influye sobre la secreción de prolactina (Figura 1).

Las ovejas no gestantes, presentan ciclos estrales con la reducción de las horas luz del día y anestro con el aumento del fotoperiodo (Malpaux et al., 1997). Por lo tanto, en estas hembras se alternan los períodos cíclicos y de anestro de acuerdo a la temporada del año. Además, también responden a la secreción de prolactina con su correspondiente efecto sobre la renovación del pelaje (Johnston, 2004).

El propósito del presente trabajo fue obtener la información más relevante en el ciclo reproductivo de las ovejas: ciclo estral, gestación y lactancia. El documento se complementó con la información de síntesis y secreción de la melatonina, así como el papel que juegan las células estrelladas foliculares CEF).

1.1 SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE MELATONINA

El estímulo de las horas luz/oscuridad del ambiente es captado por la retina del ojo, y posteriormente pasa al núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, a través del tracto retino-hipotalámico; abandona el hipotálamo y se traslada al ganglio cervical superior (GCS), y después llega a la glándula pineal (GP), donde, se sintetiza la melatonina.

En la retina se registra la presencia o ausencia de luz, es decir, actúa como un receptor. En el núcleo supraquiasmático reside el ritmo circadiano endógeno, opera como reloj biológico interno. La glándula pineal a través de su secreción de melatonina, sirve como traductor: convierte la información neural en señal hormonal (Arendt et al., 1983; Bittman et al., 1983; Malpaux et al., 1997; Goldman, 2001). La melatonina tiene propiedades lipofílicas y es secretada en la glándula pineal por difusión simple (Cardinali y Pévet, 1998). Además, es la señal bioquímica que regula los procesos de reproducción y lactancia.

La secreción de melatonina presenta un ritmo circadiano, se reduce durante las horas luz y se eleva en la noche (Karsch et al., 1984). Se incrementa de 1 a 2 horas después de la puesta del sol y permanece elevada hasta el amanecer (Figura 2). Esto se debe a la síntesis de la enzima *N*-acetil-transferasa.

En el proceso de síntesis de la melatonina, los pinealocitos (células de la glándula pineal) toman triptófano de la circulación sanguínea, un aminoácido esencial y precursor de esta hormona. Por medio de la enzima triptófano hidroxilasa, el triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano, en este compuesto actúa la 5-hidroxitriptófano descarboxilasa para transformarlo en 5 hidroxitriptamina (serotonina). La serotonina se convierte en *N*-acetil serotonina mediante la acción de la *N*-acetil-transferasa, y finalmente de *N*-acetil-serotonina en melatonina por medio del hidroxí-indol-o-metil transferasa. La *N*-acetil-transferasa sólo se sintetiza durante las horas oscuras. Lo que significa que el estímulo derivado del ganglio cervical superior estimula la síntesis de esta enzima (Lincoln, 1984; 2002).

Con base en lo anterior, a través del año, el fotoperíodo influye sobre el período de secreción de melatonina: más prolongado en la temporada con días de mayor cantidad de horas oscuras y reducido en los días con mayor luminosidad, y esto se relaciona con la programación o sincronización del ciclo reproductivo. Es importante recalcar que la melatonina participa en la programación endógena del ciclo reproductivo, no se encarga de guiar los cambios de estacionalidad reproductiva. Esto se ha demostrado en trabajos realizados con ovejas pinealectomizadas, las cuales alternan períodos ovulatorios y de anestro a pesar de la ausencia de melatonina pero sin coincidir unos con otros (Bittman et al., 1983), estos períodos se han sincronizado con aplicación de melatonina (Woodfill et al., 1994). La combinación de períodos

alternados de luz artificial y la administración de melatonina exógena han logrado modificar la función reproductiva en ovejas y cabras, sin embargo los ciclos cortos no lograron suprimir la estacionalidad de la actividad ovárica (Chemineau et al., 1992).

El lugar de acción de la melatonina aún no se conoce con exactitud. La concentración más elevada de sus receptores se ha encontrado en la *pars tuberalis* de la hipófisis (De Reviers et al., 1989), pero también se han localizado sitios específicos en la región premamilar del hipotálamo (De Reviers et al., 1989; Malpaux et al., 1998). Pese a que algunos estudios han demostrado que la administración local de melatonina en la región premamilar, induce la temporada ovulatoria (Malpaux et al., 1998). Esto no parece ocurrir cuando se administra en la *pars tuberalis* (Malpaux et al., 1995). Aunque recientemente, se han identificado nuevos sitios de unión de melatonina como el denominado MTx (Shabajee-Alibay et al., 2021).

Otros autores han establecido que la *pars tuberalis* funge como el sitio de acción de la melatonina (Hanon et al., 2008, Torres-Farfán et al., 2008; Saenz de Miera et al., 2013), al menos para la transición hacia el anestro, a través de las hormonas tiroideas: triyodotironina y tiroxina (T3 y T4, respectivamente); las ovejas tiroideoectomizadas han permanecido en actividad ovulatoria (Dahl et al., 1994), y la aplicación de tiroxina (T4), ha restaurado el estado de transición (Dahl et al., 1995). En la estacionalidad reproductiva de la oveja existe una base neuroendócrina regulada por el fotoperiodo, aunque también se reconocen otros factores determinantes y moduladores. Por ejemplo el efecto de la melatonina, la participación de las hormonas tiroideas y el concepto de fotorefractoriedad han sido analizados (Rosa y Bryant, 2003).

Existe un mecanismo fisiológico propuesto. En los días con mayor cantidad de horas luz, el patrón de melatonina incrementa la expresión del factor de transcripción conocido como “ojos ausentes 3” (Eya3) en la *pars tuberalis* (Dardente et al., 2010; Dupre et al., 2010). El factor Eya3 es un gen controlador circadiano con mayor expresión 12 horas después del incremento en la secreción de melatonina durante la oscuridad. La amplitud de la secreción de Eya3 se incrementa con la baja concentración de melatonina, como sucede con el patrón de melatonina (más corto) que se presenta en los días con mayor cantidad de horas luz, lo cual estimula la expresión de la subunidad β de tirotropina, TSH β (Dardente et al., 2010), y juntos pudieran regular la temporada de actividad reproductiva en ovejas (Qing et al., 2018; Gorman, 2020).

La tirotropina (TSH) se difunde cerca del tejido neural que contiene receptores para TSH (Hanon et al., 2008) para estimular la expresión del tipo 2 de diodinasas, Dio2 (Hanon et al., 2008), la enzima que convierte la T4 en T3, y la T3 a su vez actúa para inducir los cambios neurales que impiden la secreción episódica de GnRH. La T3, además, participa en la plasticidad neuronal, incluso con efectos de neurogénesis (Thompson y Potter, 2000), un posible mecanismo para la acción del incremento de retroalimentación negativa del estradiol sobre el hipotálamo, que se presenta durante la temporada de

anestro (Lehman et al., 2010a; 2010b). Aunque esto se discute con detalle en el apartado correspondiente al anestro. El efecto de la melatonina aumentando la temporada de actividad reproductiva, la proporción de hembras gestantes y la prolificidad pudiera estar relacionado con una mayor viabilidad embrionaria (Abecia et al., 2019).

1.2 CICLO ESTRAL

El fotoperiodo influye sobre el sistema nervioso para promover la secreción de melatonina en la glándula pineal. El incremento en el período de secreción de esta hormona, como sucede en otoño e invierno activa el eje hipotálamo-hipófisis-gónada para promover el ciclo estral, período comprendido entre dos estros consecutivos; con duración de 17 días en la oveja (Spencer et al., 2004a; 2004b; 2004c; 2007). El estro en la oveja dura 30 horas en promedio.

El hipotálamo segrega la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) la que se deposita en el sistema porta hipofisiario para trasladarse al lóbulo anterior de la hipófisis y estimular la secreción de gonadotropinas: hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Tanto la GnRH como las gonadotropinas presentan dos tipos de secreción en las hembras: tónica y cíclica (Karsch, 1984).

La secreción tónica de FSH promueve el crecimiento folicular y la misma secreción de LH la maduración folicular en los ovarios. El crecimiento folicular en la oveja se realiza en oleadas, con 2 a 3 en cada ciclo (Ginther et al., 1995; Evans et al., 2000). En cada oleada, de la misma manera como sucede en la vaca, se presenta el reclutamiento, selección y dominancia, bajo la influencia de las gonadotropinas (Cahill, 1981, Fortune et al., 1994; Espinoza-Villavicencio et al., 2007; Masala et al., 2017).

La acción coordinada de FSH y LH genera la síntesis de estradiol en los folículos ováricos en crecimiento, los cuales, además, secretan inhibina (Mann et al., 1992). El incremento en la producción de estradiol ejerce retroalimentación positiva sobre el hipotálamo para incrementar la secreción de GnRH y originar un pulso cíclico de gran magnitud que estimula la producción de gonadotropinas, particularmente LH para establecer el pulso preovulatorio, que se relaciona con la ovulación (Karsch et al., 1984).

La ovulación se presenta 30 horas después del inicio del estro (Fabre et al., 2006). El pulso preovulatorio no se presenta de la misma amplitud en la FSH porque la inhibina ejerce retroalimentación negativa sobre la hipófisis para reducir la secreción de FSH. El estradiol, además, se encarga de la manifestación del estro. El fotoperiodo controla el ciclo reproductivo de la oveja por medio del eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal. Existen dos efectos del fotoperiodo: uno dependiente y otro independiente de los esteroides y al aumentar o disminuir las horas luz por día en latitudes intermedias depende de ambos efectos (Ortavant et al., 1988). Por otro lado, en carneros machos, el estímulo gonadal inicia 1.5 a 2 meses antes que en la hembra. En la hembra, el número de folículos en la ovulación de la oveja depende de los genes de la proteína morfogénica del hueso tipo 15 (BMP-15), del factor de

diferenciación y crecimiento tipo 9 (GDF-9), y del receptor BMP tipo 1B (BMPR-1B) (Davis, 2005; Fabre et al., 2006; Argüello-Hernández, 2013). Los genotipos homocigóticos de los polimorfismos ubicados en el exón 2 del gen BMP-15 (FecX^G y FecX^L) fueron asociados con partos gemelares en las ovejas Pelibuey (Argüello-Hernández, 2013).

Después de la ovulación, se luteinizan las células de la pared folicular (teca y granulosa) para constituir el cuerpo lúteo (CL). El cual, bajo la influencia de LH produce progesterona. El nivel de esta hormona alcanza su mayor concentración sanguínea a partir del día 4 hasta la regresión del CL, en el día 14, y durante este período ejerce retroalimentación negativa sobre el hipotálamo e hipófisis para reducir la secreción de las gonadotropinas; como consecuencia, la oveja no manifiesta celo en el período de mayor secreción de progesterona.

La regresión del CL se realiza por medio de la prostaglandina F_{2α} (PGF). Para ello, la progesterona regula a la baja los receptores para prostaglandina, lo cual permite la síntesis de receptores 1 para estradiol (ESR1) y después para oxitocina (OXTR), necesarios para la influencia de la oxitocina sobre el endometrio y promover la secreción de PGF y por consiguiente la regresión del cuerpo lúteo ó luteolisis. Con la regresión completa del CL, los folículos ováricos producen suficientes cantidades de estradiol lo cual ejerce retroalimentación positiva sobre el hipotálamo para otro pulso cíclico de GnRH, que conduce a otra ovulación a través de la LH (Karsch *et al.*, 1983) y constituir otra oportunidad para la concepción (Baird et al., 1992).

El ciclo estral se repite sucesivamente hasta que la oveja conciba o se incrementen las horas luz del día en el año siguiente (Lincoln, 1984). Las ovejas más prolíficas tienden a producir una mayor cantidad de cuerpo lúteos y de menor tamaño, y presentar menores concentraciones de progesterona que las ovejas menos prolíficas (Bartlewski et al., 2011).

1.3 GESTACIÓN

Los óvulos de la oveja permanecen viables de 10 a 12 horas después de la ovulación y los espermatozoides en el oviducto pueden mantener su capacidad de fertilización hasta por 48 horas. Según los estudios realizados por Spencer et al. (2004a), la fertilización se realiza en el ámpula del oviducto y la primera división celular se lleva a cabo en el transcurso de 24 horas posteriores a la ovulación. La división celular continúa para formar la mórula (conjunto de células con aspecto de mora) durante su permanencia en oviducto, rodeada por la zona pelúcida (membrana formada por glicoproteínas que protegen a la mórula y le impide fijarse en el oviducto). La mórula abandona al oviducto y llega al útero 4 días después de la ovulación para formar el blastocito en el día 6.

El blastocito se compone de una masa celular interna y un blastocele (cavidad rodeada por el trofoectodermo) y se libera de la zona pelúcida entre los días 8 y 9; continúa su crecimiento y cambia su

forma esférica a partir del día 11, para adquirir una forma tubular y se alarga de manera filamentosa entre los días 12 y 16, para crecer hasta 190 mm de longitud y ocupar el espacio del cuerno uterino ipsilateral al cuerpo lúteo. El blastocito alargado inicia el proceso de implantación: aposición y unión transitoria en el día entre los días 12 y 15, así como una adhesión firme en el día 16 (Ishwar, 1995; Barry y Anthony, 2008; Mutinati et al., 2013).

El reconocimiento materno de la gestación (RMG) consiste en mantener el cuerpo lúteo funcional para la producción de progesterona, y se considera otra parte fundamental para el establecimiento y mantenimiento de la gestación. El RMG depende del interferón tau ovino (IFN- τ , anteriormente conocido como oTP1, ovine trophoblastic protein type 1) Bazer et al., 1997; Roberts, 2007; Ealy y Yang, 2007).

Las células mononucleares del trofoectodermo en los ovinos inician la secreción de IFN- τ en el día 10 de la gestación, y se incrementa con el cambio morfológico del conceptus (embrión y sus membranas adyacentes), de esférico a tubular y filamentoso entre los días 12 y 13 de la gestación; la acción del interferón tau silencia la transcripción del receptor 1 para estradiol y como consecuencia la expresión del gen del receptor para oxitocina en el lumen uterino y epitelio superficial glandular para prevenir la secreción pulsátil de PGF, por lo cual no se lleva a cabo la luteólisis (Spencer et al., 2004a; 2004b; 2004c).

La constante secreción de progesterona es necesaria para el mantenimiento de la gestación. En la oveja, el cuerpo lúteo es la fuente principal de progesterona durante la primera mitad de la preñez y la placenta durante la segunda mitad. La regresión del cuerpo lúteo ó la ovariectomía durante la segunda mitad no causan el aborto. La gestación en ovinos dura 148 días en promedio.

La gestación culmina con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal fetal, por consiguiente la adrenal fetal incrementa la producción de cortisol (Magyar et al., 1980). Esta hormona estimula la síntesis de prostaglandina E₂, la cual altera la esteroidogénesis, disminuyendo la producción de progesterona e incrementando la síntesis de estrógenos. Los estrógenos incrementan la producción intrauterina de prostaglandina F_{2 α} y la expresión de las proteínas asociadas a la contracción (CAP's: contractions associated proteins). Como resultado, el útero presenta contracciones y se inicia el proceso del parto. El proceso a detalle es el siguiente: a nivel fetal, la producción hipotalámica de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), la arginina vasopresina (AVP) y la oxitocina estimulan a la hipófisis para la síntesis de la proopiomelanocortina (POMC) (Yang et al., 1991), sobre ésta actúa la prohormona convertasa 1 para fragmentarla y transformarla en hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esto se realiza en las células corticotrópicas de la *pars distalis* y *pars intermedia* de la hipófisis anterior ó adenohipófisis.

La expresión hipotalámica fetal del mRNA CRH se realiza a partir del día 60 de la gestación, posteriormente se incrementa de dos maneras; un incremento gradual hasta el día 120 y otro más marcado

en los últimos 20 días de la gestación (Matthews et al., 1991; Matthews y Challis, 1996). La expresión de los receptores CRH en la hipófisis se presenta desde el día 100 de la preñez, mostrando un incremento en el día 135 y un decremento hacia el final de la gestación (Lu et al., 1991). La disminución en la síntesis de receptores hipofisarios probablemente se debe al cortisol, el cual se encuentra en concentración elevada al final de la preñez (Lu et al., 1991). La AVP y la CRH presentan acción sinérgica sobre la secreción de ACTH (Durand et al., 1986; Matthews y Challis, 1995). Sin embargo, al final de la gestación sólo actúa la AVP, debido a la reducción de los receptores hipofisarios de CRH. La expresión hipotalámica de oxitocina se incrementa conforme avanza la gestación y contribuye a la secreción de ACTH en sinergia con CRH (Matthews y Challis, 1996).

En la hipófisis del feto, la POMC se expresa a partir del día 60 de la gestación y se incrementa progresivamente hasta el final de la preñez (Matthews et al., 1994; Matthews y Challis 1996); lo cual conduce al incremento paulatino en la secreción de ACTH (Hennessy et al., 1982; Norman et al., 1985). Esta hormona estimula a la glándula adrenal fetal para la secreción de cortisol, a través de la inducción de la expresión de las enzimas fragmentadoras de la cadena lateral P450 y C17/C21 hidroxilasa P450 (Durand et al., 1982; Conley y Bird, 1997).

El cortisol no puede ejercer retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, como tradicionalmente lo hace para regular la secreción de ACTH, debido a la reducción de sus receptores tanto en hipotálamo como en hipófisis (Berdusco et al., 1993; Challis et al., 1995; Yang et al., 1995). Los estrógenos también participan en este proceso, incrementan su secreción al final de la gestación y estimulan la producción de CRH (Wood y Saoud, 1997; Purniton et al., 1999).

La prostaglandina E2 también puede participar en la estimulación del eje H-H-A, en el feto incrementa su secreción de manera similar al cortisol (Challis et al., 1976; Fowden et al., 1987). La prostaglandina E2 probablemente actúe al nivel de la hipófisis (Young et al., 1996), promoviendo la secreción de ACTH (Louis et al., 1976).

La leptina (la hormona de los adipocitos) se ha relacionado indirectamente con la activación del eje H-H-A, reduciendo la expresión de mRNA del neuropéptido Y, el cual estimula la producción de CRH. La leptina disminuye al final de la gestación; esto no impide la acción del neuropéptido Y, por consiguiente se incrementa la secreción de CRH (Howe et al., 2000).

El cortisol de la adrenal fetal induce la expresión placentaria fetal de prostaglandina H sintetasa tipo II (PGHS-II) y la secreción de prostaglandina E2 (McLaren et al., 1996; Whittle et al., 2000). La PGHS-II cataliza en forma secuencial la oxigenación y reducción del ácido araquidónico para formar el metabolito prostaglandina H₂ endoperoxidasa, el precursor de las prostaglandinas.

La prostaglandina E2 induce la expresión de la enzima C17/C21 hidroxilasa P450 en el tejido trofoblástico placentario fetal, la cual cambia la ruta esteroideogénica; en lugar de dirigirla hacia la

producción de progesterona lo hace hacia la producción de esteroides C19; éstos se requieren para la síntesis de estradiol. Finalmente, se reduce la síntesis de progesterona y se incrementa la producción de estradiol. La prostaglandina E₂, además, se libera en el compartimiento fetal para mantener la estimulación del eje H-H-A.

El estradiol placentario, por su parte, induce la expresión endometrial materna de PGHS II y la secreción de prostaglandina F_{2α} (Leung et al., 1999; Whittle et al., 2000). El incremento del estradiol también estimula la expresión de las CAP's como la conexina 43, receptores para oxitocina y receptores para prostaglandinas (Garfield et al., 1979). Por la influencia de las uterotoninas, como prostaglandinas y oxitocina, las CAP's promueven la contracción sincronizada del miometrio (Lye et al., 1998). Como consecuencia, se estimula la contracción miometrial y sobreviene el inicio del parto con la expulsión del producto por el canal del parto.

1.4 LACTANCIA Y ANESTRO

La lactancia y el anestro estacional se establecen después del parto con diferente duración. La lactancia en las ovejas dedicadas a la cría permanece hasta el destete de los recién nacidos, y en las hembras con vocación lechera puede ser hasta 180 días (Mikolayunas et al., 2008). El anestro, por su parte, se mantiene durante primavera y verano hasta la reducción de las horas luz del día, en el otoño siguiente al parto (Lehman et al., 1986; Vincent et al., 2000).

1.5 LACTANCIA

Durante la lactancia, la hormona prolactina (PRL) es muy importante. La prolactina es una hormona polipeptídica que se sintetiza primariamente en los lactótrofos de la *pars distalis* de la hipófisis y es considerada lactogénica (Bauman y McCutcheon, 1986). La prolactina se involucra en el inicio y control de la mamogénesis, la lactogénesis, la galactopoyesis y la involución de la glándula mamaria (Roselli et al., 2008). Es trascendental en la biosíntesis de las proteínas lácteas: β-caseína, α-albúmina y lactosa. Otras funciones, se relacionan con la reproducción, respuesta al estrés y comportamiento materno (Farmer et al., 1999; Kaminska et al., 2000; Bachelot y Binart, 2007; Roselli et al., 2008). Los lactótrofos se localizan únicamente en la *pars distalis* de la hipófisis (Tortonese et al., 1998).

La secreción de prolactina se incrementa durante los días con mayor cantidad de horas luz, temporada del año que coincide con el amamantamiento y como consecuencia donde la oveja requiere incrementar su producción láctea para mantener y asegurar la supervivencia de su descendencia (Munro et al., 1980; Worthy et al., 1987; Hazlerigg et al., 2004; Gómez-Brunet et al., 2008, Molik et al., 2013). Por lo tanto, la producción de prolactina es inversa a la secreción de melatonina. Como se recordará, la melatonina se produce durante las horas oscuras del día, su nivel se mantiene elevado durante menos

tiempo en primavera y verano (días con menor cantidad de horas oscuras) que en otoño e invierno (Molik et al., 2013).

La melatonina impide la secreción de la prolactina (Kennaway et al., 1984; Lincoln y Clarke, 1994; Molik et al., 2013). La melatonina se une a sus receptores localizados en la PT de la hipófisis (Gross et al., 1984; Lincoln y Clarke, 1994; Tortonese et al., 1998). Sin embargo, debido a que sólo se localizan receptores para melatonina en la PT y que las células que producen prolactina únicamente se encuentran en la PD, se requiere de un efecto parácrino para que esto se lleve a cabo (Lincoln y Clarke, 1994; Tortonese et al., 1998; Molik et al., 2006; 2013).

El nivel de prolactina disminuye al reducirse las horas luz del día y como consecuencia aumenta el período de secreción de melatonina (Munro et al., 1980; Worthy et al., 1987; Morgan et al., 1996; Misztal et al., 1996; 2001; Hazlerigg et al., 2004; Gómez-Burnet et al., 2008), justo en la temporada del año que coincide con la época ovulatoria de la oveja y que generalmente transcurre sin amamantamiento (otoño e invierno). En esta temporada, la melatonina promueve la síntesis de la isoforma del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) relacionado con la reducción de la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos), con lo que se reduce la distribución de los productos relacionados con el estímulo en la producción de prolactina (Castle-Miller et al., 1917).

Sin embargo, en los días con mayor cantidad de horas luz no sucede lo anterior. La reducción en el período de secreción de melatonina promueve la síntesis de VEGF relacionado con la angiogénesis (Houck et al., 1991) con lo que se incrementa la distribución de taquicininas, sustancia P y neuroquinina A que se producen en la PT; estos estimulan la producción de prolactina en la PD (Dupré et al., 2010). La isoforma del VEGF relacionada con la promoción de la angiogénesis se produce en la PT y conduce al incremento de la microvasculatura de la hipófisis, que vincula PT con el tejido neural del infundíbulo, antes de entrar al sistema porta hipofisiario (Castle-Miller et al., 1917).

El infundíbulo presenta gran cantidad de células satélites y el sistema porta se inicia en la eminencia media y culmina en la PD (Page, 2006), donde se producen la mayoría de las hormonas hipofisiarias (Everett, 2006). Con el aumento de la microvasculatura intra-hipofisiaria se amplía la distribución de productos promotores de la secreción de prolactina en los lactotrofos de la PD (Castle-Miller et al., 2017). Además, al incrementarse las horas luz del día, aumenta también la proliferación celular en la PT y la micro-vasculatura intrahipofisiaria (Migaud et al., 2011).

Con base en lo anterior, el fotoperiodo debe influir sobre la producción de leche, y de facto lo hace. Las ovejas con vocación lechera e inicio de lactación en días con mayor cantidad de horas luz, es decir con partos en primavera, presentan mayor producción (50%) que las hembras con partos e inicio de la lactancia en días con menor cantidad de horas luz (Molik et al., 2007). Este efecto se ha demostrado en ovejas dedicadas a la producción de leche mantenidas inicialmente en cámaras para ofrecerles diferentes

niveles de fotoperiodo (Mikolayunas et al., 2008). Un grupo recibió 8 horas luz y 16 horas oscuras (bajo nivel) y otro el fotoperiodo inverso (16 horas luz y 8 horas oscuras), durante las últimas 6 semanas de la gestación. Después del parto los dos grupos de ovejas se mantuvieron con 12 horas luz y 12 horas oscuras hasta el equinoccio de la primavera. Posteriormente, las ovejas se mantuvieron bajo fotoperiodo natural. Durante las primeras 8 semanas de lactancia, las ovejas con bajo nivel de fotoperiodo tendieron a producir más leche, así como leche con más contenido de grasa que las hembras del fotoperiodo invertido. Durante toda la lactancia (180 días) las ovejas mantenidas con bajo nivel de fotoperiodo también presentaron mayor producción de leche, aunque no se registraron diferencias en la grasa y proteínas de la leche. Las ovejas incrementaron la concentración de prolactina al parto en ambos tratamientos. Pero, las ovejas expuestas a un fotoperiodo bajo, secretaron una concentración menor de prolactina. El hecho de que las ovejas con menor fotoperiodo incrementaran la producción de leche se debió a que se mantuvieron con los cambios en la luminosidad como sucede en el ciclo reproductivo de la oveja. La gestación se desarrolló durante los días con menor cantidad de horas luz y el fotoperiodo se incrementó después del parto.

1.6 ANESTRO

El anestro se refiere a la ausencia de ciclos estrales regulares, ausencia del estro ó celo y ausencia de la ovulación. Se presenta cuando el tiempo de secreción de melatonina es menor, y ello ocurre durante los días largos o de fotoperiodo alto, entre los meses de febrero y agosto. La severidad del anestro depende de la ubicación geográfica (latitud) y del tipo racial de las ovejas (Yeates, 1949; Legan y Karsch, 1979; Lincoln and Short, 1980; Karsch *et al*, 1984; Lehman *et al*, 2002; Thiéry *et al*, 2002; Porrás-Almeraya et al., 2003; Arroyo, 2011).

En el hemisferio norte, el anestro estacional de la oveja ocurre durante los días con mayor cantidad de horas luz, lo que corresponde con la primavera y el verano. La reducción en la secreción de melatonina por parte de la glándula pineal, como consecuencia, incrementa la retroalimentación negativa del estradiol y la secreción del VEGF-A sobre los gonadotropos. En los días con mayor cantidad de horas luz se reduce la secreción de melatonina y se promueve la síntesis de la isoforma del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) relacionado con la angiogénesis.

La retroalimentación negativa del estradiol sobre el hipotálamo conduce a la disminución en la frecuencia de pulsos de secreción tónica de GnRH y por consiguiente en la secreción tónica de LH por parte de la hipófisis (Karsch et al., 1980; Martin y Thiery, 1987; Goodman et al., 2000). Por lo tanto, no se dispone de suficiente apoyo en los ovarios y se reduce el crecimiento folicular con su correspondiente disminución en la producción de estradiol. Este nivel reducido de estradiol se mantiene durante el anestro y los folículos detienen su crecimiento, es decir, se vuelven atrésicos. Tampoco se presenta el pulso

preovulatorio de LH y por consiguiente la oveja no ovula, y permanece en estado anovulatorio hasta la reducción del fotoperiodo y el inicio del siguiente ciclo reproductivo (Goodman et al., 2010).

Sin embargo, las neuronas productoras de GnRH no presentan receptores para estradiol, particularmente de la isoforma α (Lehman et al., 1993). Esta isoforma es responsable de la retroalimentación negativa del estradiol (Hardy et al., 2003), por lo cual no puede impedir directamente la secreción de GnRH. Se debe hacer a través de puentes neuronales con otros núcleos hipotalámicos.

Los receptores para estradiol se han localizado en las áreas preóptica, ventromedial y retroquiasmática (Lehman et al., 2010a; 2010b; Sakamoto et al., 2012). En estas áreas, el estradiol puede ejercer su retroalimentación negativa y probablemente lo hace a través del neurotransmisor conocido como glutamato.

Las neuronas de las áreas preóptica media y retroquiasmática se comunican directamente con las células del grupo A15 del área retroquiasmática (Goodman et al., 2010), las cuales se proyectan caudalmente hacia el hipotálamo medio basal donde se produce dopamina. La dopamina actúa sobre las neuronas productoras de GnRH para inhibir su secreción (Meyer y Goodman, 1985; Singh et al., 2009; Goodman et al., 2012).

Además, el estradiol participa en la síntesis de la dopamina, e incrementa la tirosina hidroxilasa durante el anestro, pero no durante la temporada ovulatoria. La tirosina hidroxilasa es la enzima limitante de la síntesis de dopamina en las neuronas A15 (Gayrard et al., 1994).

La dopamina actúa en la eminencia media por medio de la unión axón-axón (Kuljis y Advis, 1989) y a través de las células productoras de kisspeptina en el núcleo arqueado. La kisspeptina promueve la secreción de GnRH (Caraty et al., 2010). Durante el anestro disminuyen los impulsos de las células positivas a kisspeptina sobre las células productoras de GnRH en el hipotálamo mediobasal, lo que no sucede en la temporada ovulatoria (Smith et al., 2008; Caraty et al., 2010). Esto sugiere que las neuronas dopaminérgicas del grupo celular A15 se proyectan hacia el núcleo arqueado para inhibir a las neuronas productoras de kisspeptina con la subsiguiente inhibición en la secreción de GnRH durante el anestro.

El VEGF-A además de estimular a los lactotrofos para la síntesis y secreción de la prolactina, también inhibe la expresión del gen FSH, con lo que suprime al eje gonadotrópico durante los días con mayor cantidad de horas luz. Es decir, durante el anestro (Castle-Miller et al., 2017). Aunado a ello, se incrementa la síntesis de taquicininas, sustancia P y neuroquinina A en la *pars tuberalis* y se estimula la síntesis de prolactina en la *pars distalis* (PD) de la hipófisis. Durante los días con mayor cantidad de horas luz disminuye la secreción de melatonina en la *pars tuberalis* (anestro), y se incrementa la expresión del factor de transcripción Eya3, el cual a través de la secreción de tirotrópina reduce la liberación episódica de GnRH y probablemente se relacione con el establecimiento de la retroalimentación negativa del estradiol sobre el hipotálamo para reducir la secreción de GnRH, efecto estimulado por la dopamina.

El VGFA también inhibe la expresión del gen FSH, con lo que se inactiva al eje H-H-G. La prolactina, junto con la dopamina, reducen el efecto de la GnRH sobre la secreción de ambas gonadotropinas: hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), por parte de la adenohipófisis (Viguie et al., 1995).

La prolactina, además, reduce el efecto de GnRH sobre la secreción de gonadotropinas (Lincoln et al. 2002; Gregory et al., 2004; Hodson et al., 2012). Este efecto lo causa en asociación con la dopamina y lo hace a nivel de hipófisis (Tortonese et al., 1999; Hodson et al., 2012). Con este efecto también participa sobre el establecimiento del anestro lactacional o estacional. Los lactotrofos únicamente se localizan en la *pars distalis* de la adenohipófisis y su población varía a través del año, atiende a los cambios en el fotoperiodo de la oveja durante los días con mayor cantidad de horas luz, lo que corresponde al verano y al anestro estacional, los lactotrofos se hipertrofian, con incremento del área citoplasmática, aumento de su retículo endoplasmático rugoso e incremento en la densidad de los gránulos secretorios de prolactina (Stroud et al., 1992; Christain et al., 2015). Por otra parte, la población de gonadotropos no varía a través del año, lo cual indica que en el caso de haber comunicación entre estas células, se reflejaría en los cambios estacionales de los primeros, con el subsiguiente efecto sobre los gonadotropos, a través de la prolactina. De hecho, existe comunicación entre gonadotropos y lactotrofos que presentan asociación microanatómica, y en la oveja, los gonadotropos presentan receptores para la prolactina (Tortonese et al., 1998).

Con base en lo anterior, el anestro se establece por medio del efecto de la melatonina sobre el hipotálamo y la *pars tuberalis* de la hipófisis. En el hipotálamo, se reduce la secreción pulsátil de GnRH y en la *pars tuberalis* se bloquea el efecto de GnRH sobre la secreción de las gonadotropinas (Hodson et al., 2012). Bajo este ambiente endócrino, se reduce el crecimiento folicular y los folículos sufren atresia debido a la ausencia de gonadotropinas.

1.7 CÉLULAS ESTRELLADAS DEL FOLÍCULO

Las células estrelladas del folículo (CEF) son células en forma de estrella, parecidas a las células gliales, que se organizan en folículos y se comunican entre sí y con células endócrinas a través de uniones gap, que generan redes tridimensionales para la transmisión de la señal a través de la hipófisis, pero no son células endócrinas (Fauquier et al., 2001; Deneff, 2008; Morris y Christian, 2011; García-Godínez et al., 2014). Las células estrelladas del folículo producen y secretan factores parácrinos, que influyen sobre la función de los gonadotropos y los lactotrofos. Además, son la fuente primaria del factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF-A (Deneff, 2008).

En los gonadotropos, las CEF inhiben la secreción de FSH por medio de la folistatina. La folistatina neutraliza a la activina y por consiguiente participa en el proceso de control diferencial en la secreción de las gonadotropinas (FSH y LH).

En los lactotropos, las CEF regulan la secreción de la prolactina a través de la interleucina-6, óxido nítrico y el factor de crecimiento vascular endotelial (Denef, 2008; Castle-Miller et al., 2015). Se distribuyen en la *pars tuberalis* y *pars distalis* (Henderson et al., 2008), y en especies animales en etapa reproductiva responden a cambios del fotoperiodo con marcada plasticidad, independientemente de su estrategia reproductiva, es decir, con actividad ovulatoria en días con mayor o menor cantidad de horas luz (Vitale et al., 2001; Acosta y Mohamed, 2011).

Debido a que estas células no tienen receptores para la melatonina (Klosen et al., 2002), su respuesta al fotoperiodo y a la melatonina exógena parece realizarse a través de VEGF-A. Se ha encontrado un incremento de los receptores para VEGF-A en las células estrelladas foliculares durante los días con mayor cantidad de horas luz. Es decir, en la temporada que corresponde al anestro en las ovejas, con sus cambios correspondientes de la plasticidad vascular vía la regulación de su propia producción durante el ciclo reproductivo anual (Castle-Miller et al., 2017).

Las CEF de la hipófisis ovina despliegan cambios estructurales a través del ciclo reproductivo anual con incremento de su tamaño, gran aumento del retículo endoplásmico rugoso e incremento del número de uniones intercelulares durante los días con mayor cantidad de horas luz del verano, en la temporada no reproductiva (Christian et al., 2015). En esta época del año, estas células también muestran cambios dramáticos en su morfología, con incremento en el número de procesos alongados rodeando racimos celulares y regulando microvellosidades foliculares.

Además, las células estrelladas foliculares responden al fotoperiodo y/o la señal de melatonina de la temporada no reproductiva en la oveja al alterar su producción específica de isoformas VEGF y esto corresponde al control de la respuesta humoral de la función lactotropa y gonadotropa (Castle-Miller et al., 2015). Así como también parecen tener efectos auto-regulatorios sobre las células estrelladas foliculares de la *pars distalis* por medio de la activación de receptores VEGF-2 (Castle-Miller et al., 2017).

2 CONCLUSIÓN

La melatonina regula el ciclo reproductivo de la oveja, para que los partos se presenten en la temporada del año más favorable para la supervivencia de los corderitos recién nacidos. El fotoperiodo de otoño e invierno (días cortos) influyen sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónada para que se presenten los ciclos estrales y como consecuencia la oportunidad para concebir. Por ello, el inicio de la gestación se lleva a cabo generalmente en otoño. La gestación transcurre en otoño e invierno, y los partos se presentan en primavera, época más propicia para los corderitos. Después del parto, la oveja

permanece en anestro hasta la siguiente reducción del fotoperiodo (otoño). En el anestro estacional de la oveja, se presentan una serie de cambios fisiológicos que pudieran explicar la ausencia de actividad ovárica. Disminuye la melatonina, la kisspeptina, el GnRH, la FSH y la LH generando un pobre desarrollo folicular en los ovarios. Además, se presenta una relación inversa entre melatonina y dopamina. Una retroalimentación negativa del estradiol, con incrementos del VEGF-A, de prolactina y de células estrelladas foliculares de la hipófisis (aumento en tamaño y número), que parece influir en regular las funciones gonadotropa y lactotropa, y que al parecer juegan un rol muy importante en la regulación de la función reproductiva de la oveja.

REFERENCIAS

- Abecia JA, Forcada F, Vázquez MI, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez J A., Pérez-Pe R, Casao A 2019. Role of melatonin on embryo viability in sheep. *Reproduction, Fertility and Development*, 31(1): 82-92.
- Acosta M, Mohamed F (2011) Effect of the photoperiod and administration of melatonin on folliculostellate cells of the pituitary pars distalis of adult male viscacha (*Lagostomus maximus maximus*). *Acta Histochem* 113: 640-648.
- Arendt J, Symons AM, Laud CA, Pryde SJ (1983) Melatonin can induce early onset of the breeding season in ewes. *Journal of Endocrinology* 97(3): 395-400.
- Argüello-Hernández HJ. (2013) *Polimorfismos de la proteína 15 morfogénica ósea (BMP15) asociados al tipo de parto en la oveja pelibuey* (Master's thesis). Colegio de Postgraduados, Montecillos, Edo Mex, México.
- Arroyo J. (2011) Estacionalidad reproductiva de la oveja en México. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 14(3): 829-845.
- Bachelot A and Binart N (2007) Reproductive role of prolactin. *Reproduction* 133: 361-369.
- Baird DT (1992) Luteotrophic control of the corpus luteum. *Animal Reproduction Science*, 28(1-4): 95-102.
- Barry JS, Anthony RV (2008) The pregnant sheep as a model for human pregnancy. *Theriogenology*, 69(1): 55-67.
- Bartlewski PM, Baby TE, Giffin JL (2011) Reproductive cycles in sheep. *Animal Reproduction Science* 124(3-4):259-268.
- Bartness TJ, Powers JB, Hasting MM, Bittman EL, Godman BD (1993) The timed infusion paradigm for melatonin delivery: What has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses? *Journal of Pineal Research* 15: 161-190.
- Bauman DE, McCutcheon SN (1986) The effects of growth hormone and prolactin on metabolism. In: *Control of digestion and metabolism in ruminants. Proceeding of the Sixth International Symposium on Ruminant Physiology. Banff 1984*. Eds LP Milligan and WL Grown. Prentice Hall, New Jersey 436-455.
- Bazer FW, Spencer TE, Ott TL (1997) Interferon tau: a novel pregnancy recognition signal. *American Journal of Reproductive Immunology* 37(6): 412-420.
- Berlusconi ET, Hammond GL, Jacobs R, Grolla A, Akagi K, Langlois D, Challis JR (1993) Glucocorticoid induced increase in plasma corticosteroid binding globulin levels in fetal sheep is associated with increased biosynthesis and alterations in glycosylation. *Endocrinology* 132:2001-2008.
- Bittman EL, Karsch FJ, Hopkins JW (1983) Role of the pineal gland in ovine photoperiodism: regulation of seasonal breeding and negative feedback effect of estradiol upon luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 113: 329-336.
- Bronson FH, Heideman PD (1994) Seasonal regulation of reproduction in mammals. En: Knobil E, Neill JD, editors. *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York: Raven Press 541-84.
- Cahill LP (1981) Folliculogenesis in the sheep as influenced by breed, season and oestrous cycle. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 30: 135-142.

Caraty A, Franceschini I, Hoffman GE. (2010) Kisspeptin and the preovulatory gonadotrophin-releasing hormone/luteinising hormone surge in the ewe: basic aspects and potential applications in the control of ovulation. *Journal of neuroendocrinology*, 22(7): 710-715.

Cardinali DP, Pévet P (1998) Basic aspects of melatonin action. *Sheep Med Rev* 2: 175-190.

Castle-Miller J, Bates DO, Tortonese DJ (2017) Mechanisms regulating angiogenesis underline seasonal control of pituitary function. *Proceedings of National Academy Sciences* 14: E2514-E2523.

Cebulj-Kadnuc N, Skibin A, Jenko Z (2017) Annual reproductive activity of ewes from Jezersko-Solchava, Bovec and Istrian breeds under variable field conditions. *Small Ruminant Res* 149: 196-201.

Challis JRG, Berdusco ET, Jeffray TM, Yang K, Hammond GL (1995) Corticosteroid-binding globulin (CBG) in fetal development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53:523–527.

Challis JRG, Dilley SR, Robinson JS, Thorburn GD (1976) Prostaglandins in the circulation of the fetal lamb. *Prostaglandins* 11:1041– 1052.

Chemineau P, Malpoux B, Delgadillo JA, Guérin Y, Ravault JP, Thimonier J, Pelletier J (1992) Control of sheep and goat reproduction: use of light and melatonin. *Animal Reproduction Science*, 30(1-3): 157-184.

Christian HC, Irmirtziadis L, Tortonese DJ (2015) Ultrastructural changes in lactotrophs and folliculo-satellite cells in the ovine pituitary during the annual reproductive cycle. *Journal of Neuroendocrinology* 27: 277-284.

Conley AJ, Bird IM (1997) The role of cytochrome P45017 hydroxylase and 3 hydroxysteroid dehydrogenase in the integration of gonadal and adrenal steroidogenesis via 5 and 4 pathways of steroidogenesis in mammals. *Biology of Reproduction* 56:789–799.

Dahl GE, Evans NP, Moenter SM, Karsch FJ (1994) The thyroid gland is required for reproductive neuroendocrine responses to photoperiod in the ewe. *Endocrinology* 135: 10-15.

Dahl GE, Evans NP, Thrun LA, Karsch FJ (1995) Thyroxine is permissive to seasonal transitions in reproductive neuroendocrine activity in the ewe. *Biology of Reproduction* 52: 690-696.

Dardente H, Wyse CA, Birnie MJ, Dupre SM, Loudon AS, Lincoln GA, Hazlerigg DG (2010) A molecular switch for photoperiod responsiveness in mammals. *Current Biology* 20: 2193-2198.

Davis GH. (2005) Major genes affecting ovulation rate in sheep. *Genetics Selection Evolution*, 37(Suppl. 1): S11-S23.

De Reviere MM, Ravault JP, Tillet Y, Pelletier J (1989) Melatonin binding sites in the sheep pars tuberalis. *Neuroscience Letters* 100: 89-93.

Denef C. (2008) Paracrinicity: The story of 30 years of cellular pituitary crosstalk. *J Neuroendocrinol* 20: 1-70.

Dupré SM, Miedzinska K, Duval CV, Yu L, Goodman RL, Lincoln GA, Davies JRE, McNelly AS, Burt DD, Loudon ASI (2010) Identification of Eya-3 and TAC1 as long-day signals in the sheep pituitary. *Current Biology* 20: 829-835.

Durand P, Cathiard AM, Dacheux F, Naaman E, Saez JM (1986) *In vitro* stimulation and inhibition of adrenocorticotropin release by pituitary cells from ovine fetuses and lambs. *Endocrinology* 118:1387–1394.

Durand P, Cathiard AM, Locatelli A, Saez JM (1982) Modifications of the steroidogenic pathway during spontaneous and adrenocorticotropin- induced maturation of the ovine fetal adrenal. *Endocrinology* 116:500–510.

Ealy AD, Yang QE (2009) Control of interferon-tau expression during early pregnancy in ruminants. *American Journal of Reproductive Immunology* 61(2): 95-106.

Evans ACO, Duffy P, Hynes N, Boland MP (2000) Waves of follicular development during the estrous cycle in sheep. *Theriogenology* 53: 699-715.

Everett JW (2006) Pituitary and hypothalamus: Perspectives and overview. In: Knobil and Neill's *Physiology of Reproduction*. Edited by Neill JD. Third Edition. Elsevier 1289-1307.

Espinoza-Villavicencio JL, Ortega-Pérez R, Palacios-Espinosa A, Valencia-Méndez J, Aréchiga- Flores CF. (2007) Crecimiento folicular ovárico en animales domésticos: una revisión. *Interciencia*, 32(2): 93-99.

Fabre S, Pierre A, Mulsant P, Bodin L, Di Pasquale E, Persani L, Monget P, Monniaux D. (2006) Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 4(1):1-12.

Farmer C, Sorensen MT, Robert S, Petitclerk D (1999) Administering exogenous porcine prolactin to lactating sows: milk yield, mammary gland composition, and endocrine and behavioral responses. *Journal of Animal Sciences* 77: 1851-1859.

Faunquier T, Gurrineau NC, McKinney RA, Bauer K, Mollard P (2001) Folliculostellate cell network: a route for long-distance communication in the anterior pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 8891-8896.

Fortune JE (1994) Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol Reprod* 50: 225-232.

Fowden AL, Harding R, Ralph MM, Thorburn GD (1987) The nutritional regulation of plasma prostaglandin E concentrations in the fetus and pregnant ewe during late gestation. *J Physiol* 394:1–12.

García-Godínez A, Contreras RG, González-del-Pliego M, Aguirre-Benítez E, Acuña-Macías I, de la Vega MT, Tapia M, Solano-Agama C, Mendoza-Garrido, ME (2014) Anterior and intermediate pituitary tissues express claudin 4 in follicle stellate cells and claudins 2 and 5 in endothelial cells. *Cell and Tissue Research* 357(1): 309-321.

Garfield RE, Rabideau S, Challis JRG, Daniel EE (1979) Hormonal control of gap junction formation in sheep myometrium during parturition. *Biology of Reproduction*, 21(4): 999-1007.

Gayrard V, Malpoux B, Tillet Y, Thierry JC (1994) Estradiol increases tyrosine hydroxylase activity of the A15 nucleus dopaminergic neurons during long days in the ewe. *Biology of Reproduction* 50: 1168-1177.

Ginther OJ, Kot K, Wiltbank MC (1995) Association between emergence of follicular waves and fluctuations of FSH concentration during the estrous cycle in ewes. *Theriogenology* 43: 689-703.

Goldman BD (2001) Mammalian photoperiod system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *Biological Rhythms* 16: 283-301.

Gómez-Brunet A, Santiago-Moreno J, del Campo AD, Malpoux B, Chemineau P, Tortonese DJ, González-Bulnes A, López-Sebastian A (2008) Endogenous circannual cycles of ovarian activity and changes in prolactin and melatonin secretion in wild and domestic female sheep maintained under a long day photoperiod. *Biology of Reproduction* 78(3): 552-562.

- Goodman RL, Thiery JC, Deleau B, Malpaux B (2000) Estradiol increases multiunit electrical activity in the A15 area of ewes exposed to inhibitory photoperiod. *Biol Reprod* 63: 1352-1357.
- Goodman RL, Jansen HT, Billings HJ, Coolen LM, Lehman MN (2010) Neural systems mediating seasonal breeding in the ewe. *Journal of Neuroendocrinology* 22: 674-681.
- Goodman RL, Maltby MJ, Millar RP, Hileman SM, Nestor CC, Whited B (2012) Evidence that dopamine acts via kisspeptin to hold GnRH pulse frequency in check in anestrous ewes. *Endocrinology* 153: 5918-5927.
- Gorman MR (2020) Temporal organization of pineal melatonin signaling in mammals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 503: 110687.
- Gregory SJ, Townsend J, McNelly AS, Tortonese DJ (2004) Effects of prolactin on the luteinizing hormone in primary pituitary cell cultures during the ovine annual reproductive cycle. *Biology of Reproduction* 70: 1299-1305.
- Gross DS, Turgeon JL, Waring DW (1984) The ovine pars tuberalis: a naturally occurring source of partial purified gonadotrophs which secrete LH in vitro. *Endocrinology* 114: 2084-2091.
- Hardy SL, Anderson GM, Valent M, Connors JM, Goodman RL (2003) Evidence that estrogen receptor alpha, but not beta, mediates seasonal changes in the response of the ovine retrochiasmatic area to estradiol. *Biology of Reproduction* 68(3): 846-852.
- Hanon EA, Lincoln GA, Fustin JM, Dardente H, Masson-Pevet M, Morgan PJ, Hazlerigg DG (2008) Ancestral TSH mechanism signals summer in a photoperiod mammal. *Current Biology* 18: 1147-1152.
- Hazlerigg DG, Anderson H, Johnston JD, Lincoln G (2004) Molecular characteristics of the long-day response in the Soay sheep, a seasonal mammal. *Current Biology* 14: 334-339.
- Henderson HL, Hodson DJ, Gregory SJ, Townsend J, Tortonese DJ (2008) Gonadotropin-releasing hormone stimulates prolactin release from lactotrophs in photoperiodic species through a gonadotrophin-independent mechanism. *Biology of Reproduction* 78: 370-377.
- Hennessy DP, Coghlan JP, Hardy KJ, Wintour EM (1982) Development of the pituitary-adrenal axis in chronically cannulated ovine fetuses. *Journal of Developmental Physiology* 4:339-352.
- Hodson DJ, Henderson HL, Townsend DJ (2012) Photoperiodic modulation of the suppressive actions of prolactin and dopamine on the pituitary gonadotrophin responses to gonadotropin-releasing hormone in sheep. *Biology of Reproduction* 86: 122-130.
- Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW (1991) The vascular endothelial growth factor family: Identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Molecular Endocrinology* 5: 1806-1814.
- Howe DC, Gertler A, Challis JRG (2000) Leptin suppresses the late gestation increase in ACTH and cortisol in fetal sheep: metabolic cues and the timing of parturition. *J Soc Gynecol Invest* 7:52 (abstract 35).
- Ishwar AK (1995) Pregnancy diagnosis in sheep and goats: a review. *Small Ruminant Research* 17(1): 37-44.
- Johnston JD (2004) Photoperiodic regulation of prolactin secretion: changes in intra-pituitary signaling and lactotroph heterogeneity. *J Endocrinol* 180: 351-356.

- Kaminska B, Opalka M, Ciereszko RE and Dusza L (2000) The involvement of prolactin in the regulation of adrenal cortex function in pigs. *Domestic Animal Endocrinology* 19: 147-157.
- Karsch FJ, Bittman EL, Foster DL, Goodman RL, Legan SJ, Robinson JE (1984) Neuroendocrine basis of seasonal reproduction. *Recent Prog Horm Res* 40: 185-232.
- Karsch FJ, Foster DL, Bittman EL, Goodman RL (1983) A role of oestradiol in enhancing luteinizing hormone pulse frequency during the oestrous cycle in sheep. *Endocrinology*, 113: 1333-1339.
- Karsch FJ, Goodman RL, Legan SJ (1980) Feedback basis of seasonal breeding: test of an hypothesis. *J Reprod Fertil* 52: 521-535.
- Kennaway DJ, Dunstan EA, Gilmore TA, Seamark RF (1984) Effects of pinealectomy, oestradiol and melatonin on plasma prolactin and LH secretion in ovariectomized sheep. *Journal of Endocrinology*, 102(2): 199-207.
- Kennaway DJ, Rowe SA. (1995) Melatonin binding sites and their role in seasonal reproduction. *Journal of Reproduction and Fertility-Supplements only*, (49): 423-436.
- Klosen P, Bienenu C, Demarteau O, Dardente H, Guerrero H, Pévet P, Masson-Pévet M (2002) The mt1 melatonin receptor and ROR α receptor are co-localized in specific TSH-immunoreactive cells in the pars tuberalis of the rat pituitary. *Journal of Histochemical Cytochemical* 50: 1647-1657.
- Kuljis RO, Advis JP (1989) Immunocytochemical and physiological evidence of a synapse between dopamine- and luteinizing hormone releasing hormone-containing neurons in the ewe median eminence. *Endocrinology* 124: 1579-1581.
- Legan SJ, Karsch FJ (1979) Neuroendocrine regulation of the estrous cycle and seasonal breeding in the ewe. *Biology of Reproduction*, 20(1): 74-85.
- Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL (2010a) Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 151: 3479-3489.
- Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL, Viguie C, Billings HJ, Karsch FJ (2002) Seasonal plasticity in the brain: the use of large animal models for neuroanatomical research. *Reproduction (Cambridge, England) Supplement*, 59: 149-165.
- Lehman MN, Ebling FJ, Moenter SM, Karsch FJ (1993) Distribution of estrogen receptor-immunoreactive cells in the sheep brain. *Endocrinology* 133: 876-886.
- Lehman MN, Ladha Z, Coolen LM, Hileman SM, Connors JM, Goodman RL (2010b) Neuronal plasticity and seasonal reproduction in sheep. *Eur J Neurosci* 32: 2152-2164.
- Lehman MN, Robinson JE, Karsch FJ, Silverman AJ. (1986) Immunocytochemical localization of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) pathways in the sheep brain during anestrus and the mid-luteal phase of the estrous cycle. *Journal of Comparative Neurology*, 244(1): 19-35.
- Leung ST, Wathes DC, Young IR, Jenkin G (1999) Effect of labor on the expression of oxytocin receptor, cytochrome P450 aromatase and estradiol receptor in the reproductive tract of the late pregnant ewe. *Biology of Reproduction* 60:814 –820.
- Lincoln GA (1984) The pineal gland. In: Austin CR, Short RV, editors. *Hormonal Control of Reproduction*. Cambridge: Cambridge University Press 52-75.

- Lincoln, G. (2002). Melatonin modulation of prolactin and gonadotrophin secretion. *Melatonin after Four Decades*, 137-153.
- Lincoln GA, Clarke IJ (1994) Photoperiodically-induced cycles in the secretion of prolactin in hypothalamo-pituitary desconnected rams: evidence for translation of the melatonin signal in the pituitary gland. *Journal of Neuroendocrinology* 6: 251-260.
- Lincoln GA, Short RV (1980) Seasonal breeding: nature's contraceptive. In *Proceedings of the 1979 Laurentian Hormone Conference* (pp. 1-52). Academic Press.
- Louis TM, Challis JRG, Robinson JS, Torburn GD (1976) Rapid increase of fetal corticosteroids after prostaglandin E2. *Nature* 264:797– 799.
- Lu F, Yang KP, Challis JR (1991) Characteristics and developmental changes of corticotropin-releasing hormone binding sites in the foetal sheep anterior pituitary. *J Endocrinol* 130:223–229.
- Lye SJ, Ou C-W, Teoh T-G, Erd G, Stevens Y, Casper R, Patel FA, Challis JRG (1998) The molecular basis of labour and tocolysis. *Fetal Maternal Medical Reviews* 10:121–136.
- Magyar DM, Fridshal D, Elsner CW, Glatz T, Eliot J, Klein A, Lowe K, Buster J, Nathanielsz P (1980) Time trend analysis of plasma cortisol concentrations in the fetal sheep in relation to parturition. *Endocrinology* 197:155–160.
- Malpoux B, Daveau A, Maurice-Mandon F, Duarte G, Chemineau P (1998) Evidence that melatonin acts in the premamillary hypothalamic area to control of reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplant delivery. *Endocrinology* 139: 1508-1516.
- Malpoux B, Skinner DC, Maurice F (1995) The ovine pars tuberalis does not appear to be targeted by melatonin to modulate luteinizing hormone secretion, but may be important for prolactin release. *Journal of Neuroendocrinology* 7: 199-206.
- Malpoux B, Tricoire H, Mailliet F, Daveau A, Migaud M, Skinner DC, Pelletier J, Chemineau, P. (2002). Melatonin and seasonal reproduction: understanding the neuroendocrine mechanisms using the sheep as a model. *Reproduction (Cambridge, England) Supplement*, 59: 167-179.
- Malpoux B, Viguie C, Skinner DC, Thiery JC, Chemineau P (1997) Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. *Brain Research Bulletin* 44(4):431-438.
- Mann GE, Campbell BK, McNeilly AS, Baird DT (1992) The role of inhibin and oestradiol in the control of FSH secretion in the sheep. *Journal of Endocrinology* 133(3): 381-391.
- Martin GB, Thiery JC (1987) Hypothalamic multiunit activity and LH secretion in conscious sheep. *Experimental Brain Research* 67: 469-478.
- Masala L, Burrai GP, Bellu E, Ariu F, Bogliolo L, Ledda S, Bebbere D (2017) Methylation dynamics during folliculogenesis and early embryo development in sheep. *Reproduction* 153(5): 605-619.
- Matthews SG, Challis JRG (1996) CRH and AVP-induced changes in synthesis and release of ACTH from ovine fetal pituitary in vitro: negative influences of cortisol. *Endocrine* 6:293–300.
- Matthews SG, Challis JRG (1995) Regulation of CRH and AVP mRNA in the developing ovine hypothalamus: effects of stress and glucocorticoids. *Am J Physiol* 268:E1096–E1107.

- Matthews SG, Han X, Lu F, Challis JRG (1994) Developmental changes in the distribution of proopiomelanocortin and prolactin mRNA in the pituitary of the ovine fetus and lamb. *J Mol Endocrinol* 13:175–185.
- Matthews SG, Heavens RP, Sirinathsinghji DJ (1991) Cellular localization of corticotropin releasing factor mRNA in the ovine brain. *Brain Res Mol Brain Res* 11:171–176.
- McLaren WJ, Young IR, Wong MH, Rice GE (1996) Expression of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in ovine amnion and placenta following glucocorticoid-induced labor onset. *J Endocrinol* 151:125–135.
- Meyer SL, Goodman RL (1985) Neurotransmitters involved in mediating the steroid-dependent suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in anestrus ewes: effect of receptor antagonist. *Endocrinology* 116: 2054-2061.
- Migaud M, Batailler M, Pillon D, Franceschini I, Malpoux B (2011) Seasonal changes in cell proliferation in the adult sheep brain and pars tuberalis. *Journal of Biological Rhythms* 26: 486-496.
- Mikolayunas CM, Thomas DL, Dahl GE, Gressley TF, Berger YM (2008) Effect of prepartum photoperiod on milk production and prolactin concentration of dairy ewes. *Journal of Dairy Science* 91: 85-90.
- Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B (1996) Seasonal changes of melatonin secretion in relation to the reproductive cycle in sheep. *Journal of Animal Feed Sciences* 5: 35-48.
- Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B (2001) Short-term modulation of prolactin secretion by melatonin in anestrus ewes following dopamine – and opiate receptor blockade. *Experimental Clinical Endocrinology Diabetes* 109: 174-180.
- Molik E, Misztal T, Romanowicz K., Wierzchós E. (2006) The influence of length day on melatonin and prolactin secretion during lactation in seasonal sheep. *Arch Tierz*, 49: 359-364.
- Molik E, Misztal T, Romanowicz K, Wierzchos E (2007) Dependence of the lactation duration and efficiency on the season of lambing in relation to the prolactin and melatonin secretion in ewes. *Livestock Science* 107: 220-226.
- Molik, E., Misztal, T., Romanowicz, K., Zieba, D. (2013) Short-day and melatonin effects on milking parameters, prolactin profiles and growth-hormone secretion in lactating sheep. *Small Ruminant Research*, 109(2-3): 182-187.
- Morgan PJ, Webster CA, Mercer JG, Ross AW, Hazlerigg DG, MacLean A, Barrett P (1996) The ovine pars tuberalis secretes a factor(s) that regulates gene expression in both lactotropic and nonlactotropic pituitary cells. *Endocrinology* 137: 4018-4026.
- Morgan PJ, Hazlerigg DG (2008) Photoperiodic signaling through the melatonin receptor turns full circle. *Journal of Neuroendocrinology* 20: 820-826.
- Morris J, Christian H (2011) Folliculo-stellate cells: paracrine communicators in the anterior pituitary. *Open Neuroendocrinol J* 4: 77-89.
- Munro CJ McNatty KP, Renshaw L (1980) Circa-annual rhythms of prolactin secretion in ewes and the effect of pinealectomy. *J Endocrinol* 84: 83-89.
- Mutinati M, Piccinno M, Roncetti M, Campanile D, Rizzo A, Sciorsci RL (2013) Oxidative stress during pregnancy in the sheep. *Reproduction in Domestic Animals*, 48(3): 353-357.

- Norman LJ, Lye SJ, Wlodek ME, Challis JRG (1985) Changes in pituitary responses to synthetic ovine corticotropin releasing factor in fetal sheep. *Can J Physiol Pharmacol* 63:1398–1403.
- Ortavant R, Bocquier F, Pelletier J, Ravault JP, Thimonier J, Volland-Nail P (1988) Seasonality of reproduction in sheep and its control by photoperiod. *Australian Journal of Biological Sciences* 41(1):69-86.
- Page RB (2006) Anatomy of hypothalamo-hypophysial complex. In: Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. Edited by Neill JD. Third Edition. Elsevier 1309-1413.
- Porras-Almeraya A, Zarco-Quintero LA, Valencia-Méndez J. (2003) Estacionalidad reproductiva en ovejas. *Ciencia Veterinaria* 9(4):1-34.
- Purniton SC, Newman H, Castro M, Wood CE (1999) Ontogeny of estrogen sulfatase activity in ovine fetal hypothalamus, hippocampus and brainstem. *American Journal of Physiology* 276:R1647–R1652.
- Qing X, Zhang X, Liu Q, Wang X, He X, Guo X, Hu W, Zhang JL, Chu, M, Di R (2018) Expression patterns of EYA 3 and TSH β in seasonal estrous and year-round estrous sheep. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica* 49(2):263-269.
- Roberts RM (2007) Interferon-tau, a Type 1 interferon involved in maternal recognition of pregnancy. *Cytokine & growth factor reviews*, 18(5-6): 403-408.
- Rosa HJ, Bryant MJ (2003) Seasonality of reproduction in sheep. *Small Ruminant Research*, 48(3):155-171.
- Roselli CE, Bocklandt S, Stadelman HL, Wadsworth T, Vilain E, Stormshak F. (2008) Prolactin expression in the sheep brain. *Neuroendocrinology*, 87(4): 206-215.
- Saenz de Miera C, Hanon EA, Dardente H, Birnie M, Simonneaux V, Lincls GA (2013) Circannual variation in thyroid hormone deiodinases in a short-day breeder. *J Neuroendocrinol* 25: 412-421.
- Sakamoto K, Murata K, Wakabayashi Y, Yayou K, Ohkura S, Takeuchi Y (2012) Central administration of neurokinin B activates kisspeptin/NKB neurons in the arcuate nucleus and stimulates luteinizing hormone secretion in ewes during the non-breeding season. *Journal of Reproduction and Development* 58: 700-706.
- Shabajee-Alibay P, Bonnaud A, Malpoux B, Delagrangé P, Audinot V, Yous S, Boutin JA, Stéphan JP, Leprince J, Legros C 2021 A putative new melatonin binding site in sheep brain, MTx: preliminary observations and characteristics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Oct: JPET-AR-2021-000785. DOI: 10.1124/jpet.121.000785. PMID: 34706966.
- Singh SR, Hileman SM, Connors JM, McManus CJ, Coleman LM, Lehman MN (2009) Estradiol negative feedback regulation by glutamatergic afferents to A15 dopaminergic neurons: variation with season. *Endocrinology* 150: 4663-4671.
- Smith JT, Coolen LM, Kriegsfeld LJ, Sari IP, Jaafar Azadeh Shirazi MR, Maltby M (2008) Variation in the kisspeptin and RFamide-related peptide (RFRP) expression and terminal connections to gonadotropin-releasing hormone neurons in the brain: a novel medium for seasonal breeding in the sheep. *Endocrinology* 149: 5770-5782.
- Spencer TE, Burghardt RC, Johnson GA, Bazer FW (2004a) Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Anim Reprod Sci* 82/83:537-550.

Spencer TE, Johnson TA, Bazer FW, Burghardt RC (2004b) Implantation mechanisms. Insights from the sheep. *Reproduction* 128: 657-668.

Spencer TE, Johnson GA, Bazer FW, Burghardt RC, Palmarini M (2007) Pregnancy recognition and conceptus implantation in domestic ruminants: roles of progesterone, interferons and endogenous retroviruses. *Reprod Fertil Dev* 19:65-78.

Spencer TE, Johnson TA, Burghardt RC; Bazer FW (2004c) Progesterone and placental hormone action on the uterus insights in domestic animals. *Biology of Reproduction* 71: 2-10.

Stroud CM, Deaver ER, Peters JL, Loeper DC, Toth BE, Derr JA, Hymer MW (1992) Prolactin variants in ram adenohypophyses vary with season. *Endocrinology* 130: 811-818.

Thiéry JC, Chemineau P, Hernandez X, Migaud M, Malpoux B (2002) Neuroendocrine interactions and seasonality. *Domestic Animal Endocrinology*, 23(1-2): 87-100.

Thompson CC, Potter GB (2000) Thyroid hormone activation in neural development. *Cerebral Cortex* 10: 939-945.

Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Mondaca M, Valenzuela GJ, Krause B, Herrera EA, Riquelme R, Llanos AJ, Seron-Ferre M (2008) Evidence of a role for melatonin in fetal sheep physiology: direct actions of melatonin on fetal cerebral artery, brown adipose tissue and adrenal gland. *The Journal of Physiology*, 586(16): 4017-4027.

Tortones DJ, Brooks J, Ingleton PM, McNelly AS (1998) Detection of prolactin receptors gene expression in the sheep pituitary gland and visualization of the specific translation of the signal in gonadotrophs. *Endocrinology* 139: 5215-5223.

Tortones DJ (1999) Interaction between hypothalamic dopaminergic and opioidogenic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology* 140: 750-757.

Viguie C, Caraty A, Locatelli A, Malpoux B (1995) Regulation of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) secretion by melatonin in the ewe. I. Simultaneous delayed increased in LHRH and luteinizing hormone pulsatile secretion. *J Reprod Fertil* 52: 1114-1120.

Vincent JN, McQuown EC, Notter DR. (2000) Duration of the seasonal anestrus in sheep selected for fertility in a fall-lambing system. *Journal of Animal Science*, 78(5): 1149-1154.

Vitale MI, Cardin J, Giluta ME, Pelletier R-M (2001) Dynamics of connexin 43 levels and distribution in the mink (*Mustela vison*) anterior pituitary are associated with seasonal changes in anterior pituitary prolactin content. *Biology of Reproduction* 64:625-633.

Whittle WL, Holloway AC, Gibb W, Lye SJ, Challis JRG (2000) Prostaglandin production at the onset of ovine parturition is regulated by both estradiol-dependent and estradiol-independent pathways. *Endocrinology* 141:3783-3791.

Wood CE, Saoud CJ (1997) Influence of estradiol and androstenedione on ACTH and cortisol secretion in the ovine fetus. *J Soc Gynecol Invest* 4:279-283.

Woodfill CJ, Wayne NL, Moenter SM, Karsch FJ (1994) Photoperiodic synchronization of a circannual reproductive rhythm in sheep: identification of season-specific time cues. *Biol Reprod* 50: 965-976.

Worthy K, Colquehon K, Escreet R, Dunlop M, Renton JP, Douglas TA (1987) Plasma prolactin concentrations in non-pregnant mares at different times of the year and in relation to events in the cycle. *J Reprod Fertil* 35 (Suppl): 269-276.

Yang K, Challis JRG, Han VKM, Hammond GL (1991) Pro-opiomelanocortin messenger RNA levels increase in the fetal sheep pituitary during late gestation. *Journal of Endocrinology* 131(3): 483-489.

Yang K, Matthews SG, Challis JRG (1995) Developmental and glucocorticoid regulation of pituitary 11-hydroxysteroid dehydrogenase 1 gene expression in the ovine fetus and lamb. *Journal of Molecular Endocrinology* 14: 109–116.

Yeates NTM (1949) The breeding season of the sheep with particular reference to its modification by artificial means using light. *The Journal of Agricultural Science*, 39(1): 1-43.

Young IR, Deayton JM, Hollingworth SA, Thorburn GD (1996) Continuous intrafetal infusion of prostaglandin E2 prematurely activates the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and induces parturition in sheep. *Endocrinology* 137:2424–2431.

ANEXOS

Figura 1. Horas luz de fotoperiodo natural con relación al ciclo reproductivo y concentración de prolactina en la oveja.

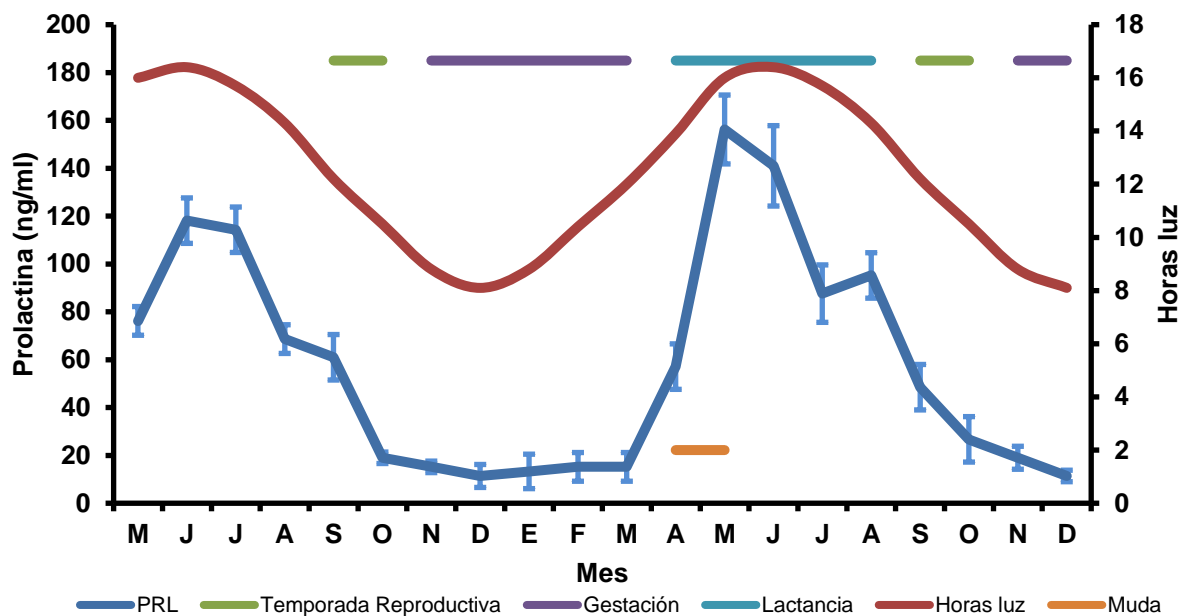


Figura 2. Concentración plasmática de melatonina en ovejas.

