

CAPÍTULO 1

Fisiología de la reproducción

Andrés Telésforo Soto y María Verano Gómez

Generalidades

Los ovinos y los caprinos son considerados animales poliéstricos estacionales de fotoperíodo negativo; distinguiéndose una época o estación reproductiva, una estación no reproductiva o contraestación y dos estaciones de transición.

El patrón reproductivo anual de estas especies es regulado por la melatonina, la cual es liberada por la glándula pineal como respuesta a la percepción de horas de luz/oscuridad. El patrón de síntesis y liberación obedece a un ritmo circadiano y circunannual donde la melatonina se incrementa con la disminución de las horas luz y actúa en la región hipotalámica sobre la liberación del factor de liberación de gonadotrofinas (GnRH) bajo un mecanismo de tipo indirecto inhibiendo a las neuronas GnIH. La estación reproductiva se extiende, en la mayoría de las razas ovinas y caprinas, desde mediados del verano a principios del invierno y es la época en donde se presentan ciclos estrales regulares acompañados de ovulación. Sin embargo, dependiendo de diversos factores como la latitud, la raza, el estado nutricional y categoría animal, la estación reproductiva puede extenderse en el tiempo e inclusive los pequeños rumiantes pueden comportarse como animales poliéstricos continuos, aunque siempre la mayor actividad sexual será en el otoño. La contraestación reproductiva se caracteriza por la disminución o la ausencia de actividad sexual en el rodeo y los animales carecen de ciclos estrales, folículos ovulatorios y ovulaciones. La transición entre la contraestación y la época reproductiva se caracteriza por una ciclicidad irregular de la majada o el hato. Durante esta época se observan animales que presentan ciclos estrales cortos, cuya duración generalmente es de 5 a 7 días, en anestro y algunas hembras presentarán ciclos regulares.

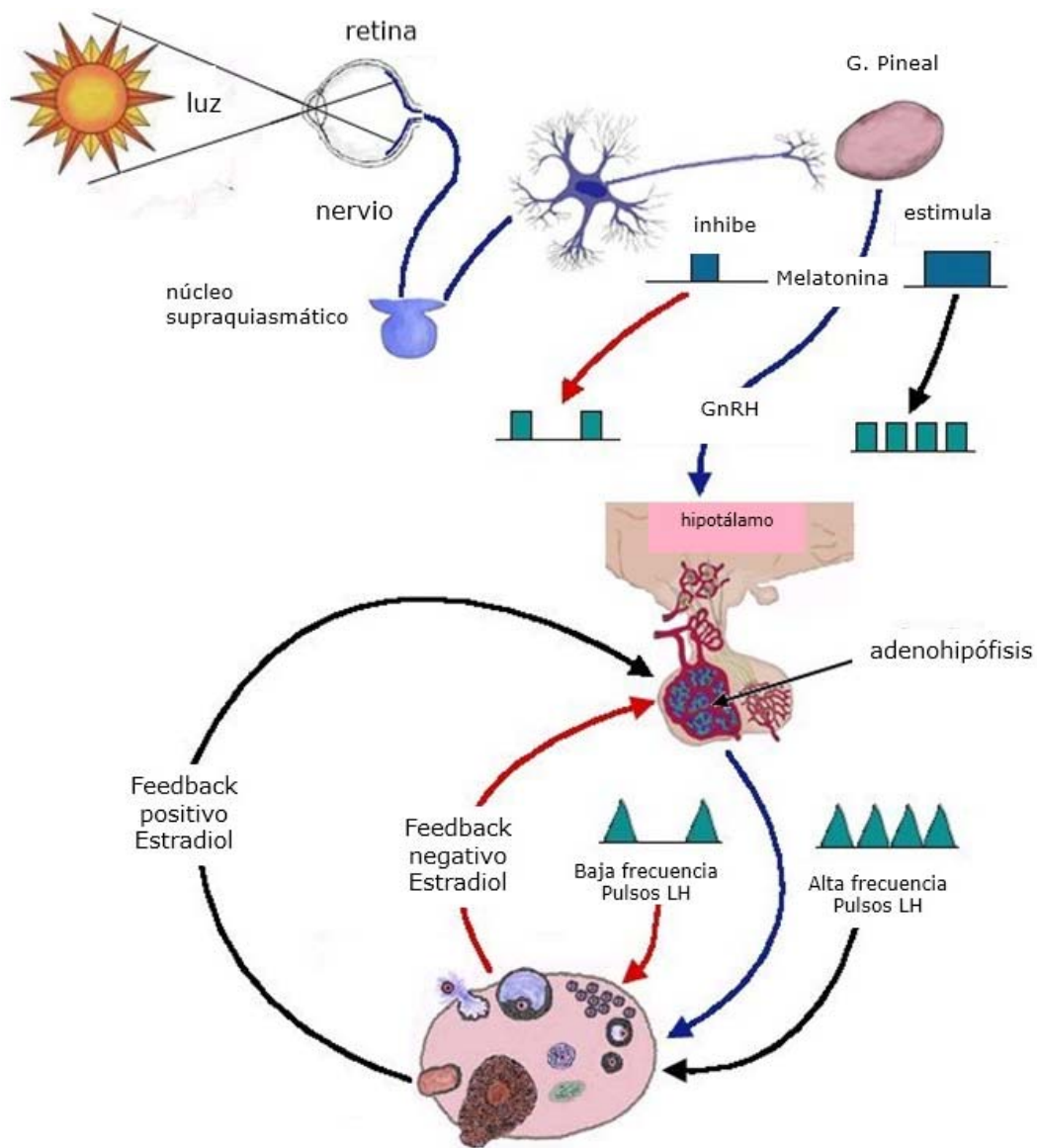
Regulación neuroendocrina

El ciclo estral ovino está regulado por el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, el cual es estimulado por la cantidad de horas luz diaria. Las variaciones en la intensidad y cantidad de horas luz (estímulo físico) son captadas por la retina, donde ese estímulo físico es

transformado en una señal química (neurotransmisores), y redirigida a través del nervio óptico, tracto retinohipotalámico, hacia el núcleo supraquiasmático, luego al ganglio cervical superior cuyas neuronas postganglionares realizan sinapsis con neuronas inhibitoras, quienes toman contacto con los pinealocitos de la epífisis, en donde el mensaje nervioso actúa modulando la síntesis de la melatonina. La acción inhibitoria sobre los pinealocitos disminuye durante las horas de oscuridad, permitiendo la síntesis y liberación de melatonina, lo que provoca un aumento en la producción y secreción de GnRH (Figura 1.1), lo cual lo haría a través de la modulación de la expresión de la hormona inhibitoria de gonadotropina (GnIH).

Figura 1.1

Fotoperíodo y regulación neuroendocrina en la oveja

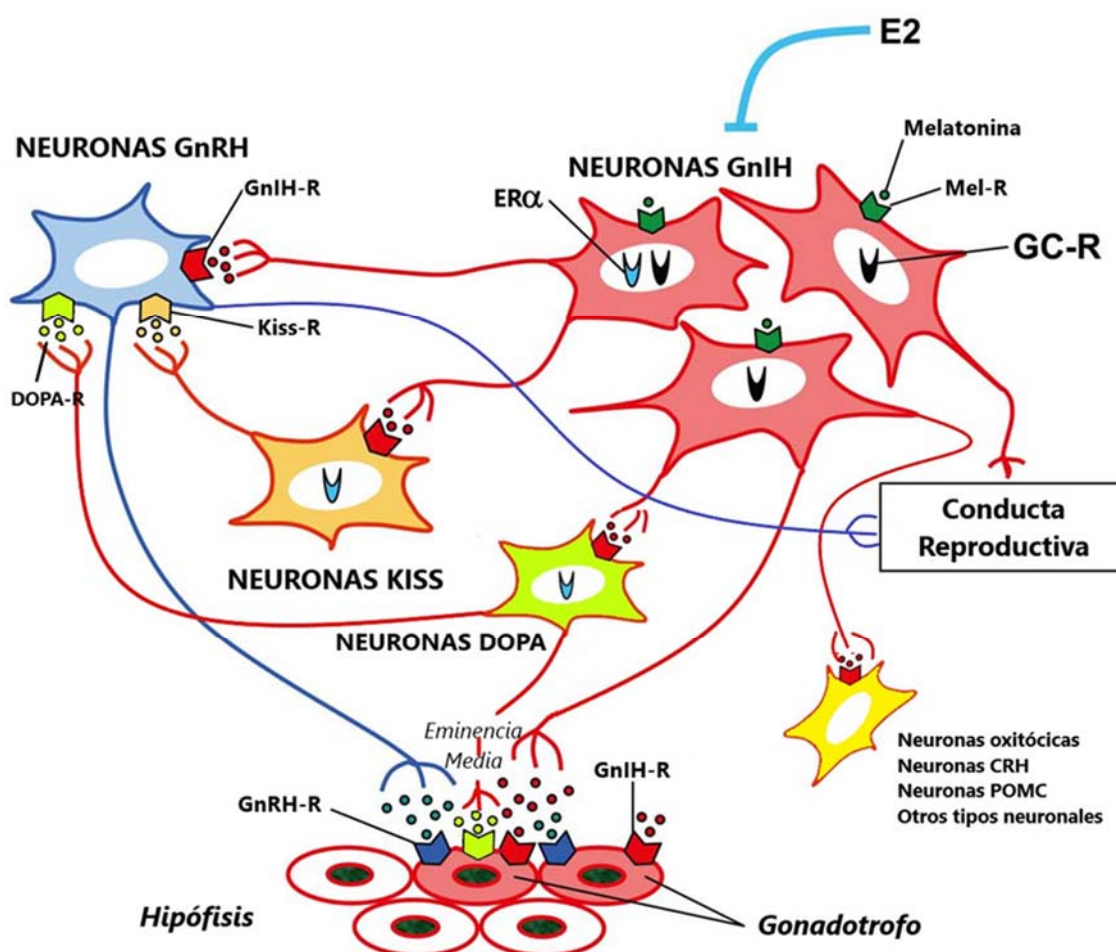


Nota. (Adaptado de Karsch (1984) y Malpeaux et al. (2002))

El factor de inhibición de gonadotrofinas (GnIH) es un péptido sintetizado por neuronas hipotalámicas involucrado en los mecanismos de regulación de la síntesis de gonadotrofinas, de la conducta y procesos autonómicos. Su función es inhibir la secreción de gonadotrofinas al disminuir la actividad de las neuronas GnRH y al ejercer una regulación directa sobre la síntesis y secreción de gonadotrofinas hipofisarias, tanto en ovinos como en los caprinos. En los ovinos, las neuronas GnIH se distribuyen principalmente en el área dorso medial hipotalámica y en el núcleo paraventricular y sus fibras se distribuyen en el área preóptica y área septal medial hipotalámica, coincidiendo con áreas de alta concentración de neuronas GnRH, y en la eminencia media, coincidiendo con una densa red de fibras GnRH vinculada estrechamente con el sistema porta hipofisiario. Las neuronas GnIH también se vinculan con otros tipos neuronales como neuronas oxitócicas, DOPA, pro-opiomelanocortin, factor liberador de corticotrofina y kisspeptinas, lo cual crea un complejo sistema regulatorio neuroendocrino que modula la respuesta reproductiva (Figura 1.2).

Figura 1.2

Modelo esquemático de la regulación neuroendócrina melatonina-GnIH-GnRH en el hipotálamo



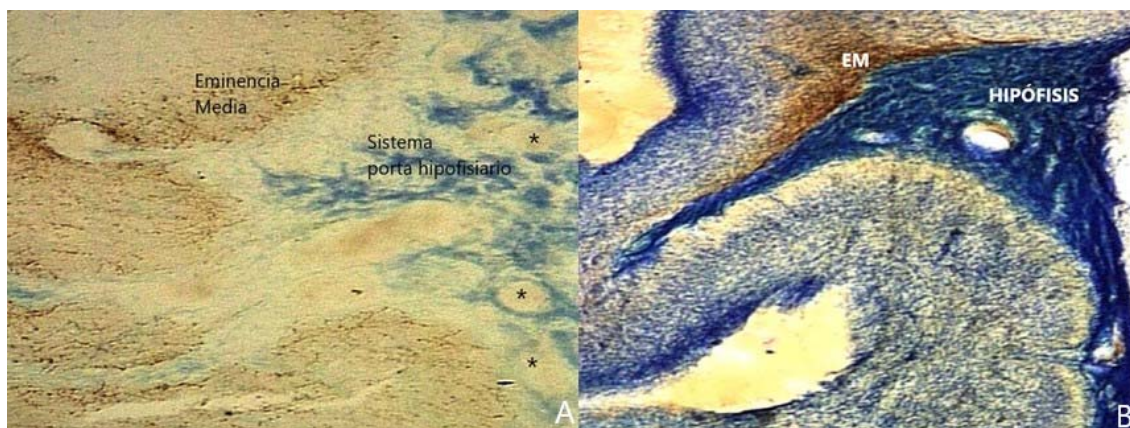
Nota. Las neuronas GnIH proyectan sus axones hacia las neuronas GnRH y a la eminencia media. Los receptores GnIH se encuentran en las neuronas GnRH y en el gonadotrofo. La GnIH inhibe la actividad de las neuronas GnRH y gonadotrófica de la hipófisis. La GnIH

también regula la actividad de las neuronas GnRH a través de su acción sobre las neuronas Kiss y proyectan sus fibras hacia otros tipos neuronales (dopamina, pro-opiomelanocortina (POMC), factor liberador de corticotrofina [CRH]). La expresión de GnIH es regulada por la melatonina, E₂ y situaciones de stress ya que las neuronas GnIH expresan receptores a melatonina (Mel-R), glucocorticoides (GC-R) y de estrógenos ([ER α]) (Adaptado de Karsch (1984), Malpeaux et al (2006), y Gómez; MV y Soto, AT (2020)

Las neuronas GnIH del núcleo paraventricular hipotalámico expresan receptores a melatonina por lo cual esta hormona actuaría directamente a través de su receptor en la inducción de la expresión de GnIH. En mamíferos cuya actividad reproductiva se encuentra regulada por el fotoperíodo, se constataron variaciones estacionales en el número de células GnIH y en la expresión de GnIH cuando fueron sometidos a cambios en el número de horas luz o a la aplicación de melatonina exógena. En los ovinos, durante la época reproductiva, se produce un incremento en la secreción de melatonina que inhibe la expresión de GnIH. En cambio, durante la contraestación reproductiva, la GnIH se incrementa en el sistema porta hipofisiario lo cual coincide con el hallazgo de que las fibras GnIH se disponen en una densa red en la eminencia media. Además, las neuronas GnIH tienen receptores de 17 β estradiol (E₂), al igual que las neuronas Kiss, por lo cual estas neuronas responderían a la acción de esta hormona induciendo una respuesta sobre las neuronas GnRH. En mamíferos reproductivamente estacionales, los patrones de expresión de GnIH y sus correspondientes receptores en el hipotálamo varían a lo largo del ciclo estral, siendo su máxima expresión durante el diestro y su menor expresión en el estro.

La GnRH es un péptido sintetizado por neuronas hipotalámicas que estimulan la síntesis de gonadotropinas y regula la conducta reproductiva. Las neuronas GnRH se disponen en forma aislada o formando pequeños grupos en la parte ventral del hipotálamo, desde las áreas septales hasta la parte anterior de la región infundibular de los rumiantes. La mayor concentración de somas neuronales GnRH se halla en el área preóptica y en el área medial preóptica. Sus fibras neuronales se distribuyen en dos vías principales. Una vía recorre la pared del tercer ventrículo hacia el infundíbulo atravesando sucesivamente los núcleos periventricular, paraventricular y arcuato, los cuales son núcleos compartidos con neuronas y fibras GnIH, y la otra vía está conformada por la mayor parte de las fibras, las cuales descienden hacia la eminencia media y forman una densa red que rodea los capilares primarios del sistema porta-hipofisiario llegando en parte hasta el tallo de la pituitaria en contacto con las células de la parte intermedia de la glándula hipófisis (Imagen 1.1). La concentración de fibras inmunorreactivas a GnRH presentes en la eminencia media varía en diferentes estadios fisiológicos (lactancia/seca), durante la época reproductiva (cíclicas y anéstricas) y el ciclo estral (diestro y ovulación).

Imagen 1.1



Nota. A) zona inmunoreactiva de fibras y GnRH libre (coloración marrón) en la eminencia media (EM) en contacto con la hipófisis (40X) B) fibras y GNRH-ir libre en la eminencia media (EM) en contacto con los vasos sanguíneos del sistema porta hipofisiario (100X). Los asterísticos indican vasos sanguíneos (Soto, A.T. 2011).

Ciclo estral

El ciclo estral de la oveja tiene una duración media de 17d \pm 2 días y de 21 \pm 3 días en la cabra. La cabra de Angora generalmente tiene un ciclo de menor duración, de 19d \pm 1 días. En ambas especies, se considera fisiológica la presencia de ciclos estrales cortos cuya duración es menor a 14 días, presentando generalmente un rango de duración entre 5 a 10 días. Los ciclos estrales cortos se presentan durante la transición hacia la época reproductiva como también, en mayor o menor medida, luego de efectuarse el efecto macho y en los procesos artificiales de sincronización de celos. La proporción en el número de hembras que presentan estos ciclos cortos está influenciada por el estado nutricional.

El ciclo estral, en ambas especies, comprende una fase lútea, que se extiende desde la ovulación hasta la luteólisis, y otra folicular que comprende el período entre la luteólisis y la ovulación durante el estro.

El celo o estro dura entre 24 y 38 horas en las hembras ovinas y hasta 48 horas en las hembras caprinas. La duración e intensidad del celo son menores tanto en las borregas como en las cabrillas, La sintomatología del celo en ambas especies es poco notable a los fines prácticos e inespecífica. En ambas especies se presenta edema y eritema vulvar, así como una escasa cantidad de flujo. Además, en la especie caprina, podemos observar un incremento en la frecuencia de los movimientos de la cola y un bajo porcentaje (\leq 3%) que se montan entre ellas. En ambas especies, las hembras que se encuentran en celo suelen estar en las cercanías o rodeando a un macho, lo cual es más notable en la especie caprina. Dada las características estrales planteadas en ambas especies, y particularmente en las hembras ovinas, al carecer de sintomatología estral específica, se considera a los fines prácticos que

carecen de sintomatología estral, por lo cual sería necesario la utilización de machos retajos para identificar a las hembras en celo.

La ovulación ocurre hacia el final del estro, aproximadamente 8 horas antes de su finalización. La tasa de ovulación varía entre 1 a 3 ovocitos por ciclo estral de acuerdo a la condición corporal, la raza y cruza, la estación del año y la presencia de genes prolíficos como el gen Booroola entre otros.

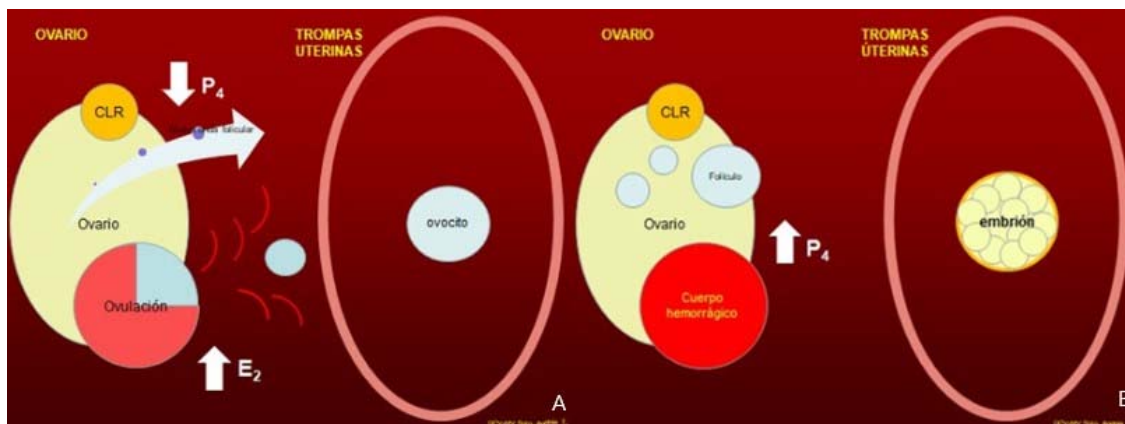
Regulación endócrina del ciclo estral

La síntesis y secreción de gonadotropinas es controlada a través de dos centros neuronales GnRH ubicados en el hipotálamo, el centro tónico y el centro cíclico o preovulatorio. El centro tónico, conformado principalmente por el núcleo ventromedial y el arcuato, libera GnRH en forma pulsátil. Estos pulsos constantes y de baja amplitud (5pg/ml) estimulan la liberación de pulsos de baja amplitud de la hormona luteinizante (LH). El centro cíclico, formado principalmente por el núcleo supraquiasmático y las áreas preóptica, medial preóptica e hipotalámica anterior, produce la liberación de concentraciones basales de GnRH hasta que recibe el estímulo positivo apropiado que provoca pulsos de liberación de GnRH de elevada amplitud y frecuencia en un corto período de tiempo. Durante el inicio de la fase folicular (proestro), la hormona folículo estimulante (FSH) y la LH se incrementan debido a la liberación de GnRH. La FSH y la LH actúan en el ovario estimulando el crecimiento y desarrollo folicular y la producción de E_2 por parte de los folículos. Durante el estro, se incrementa la síntesis E_2 e inhibina por parte del folículo dominante lo cual provoca la disminución en la síntesis y liberación de FSH. El incremento en la síntesis y liberación de E_2 y las concentraciones basales de progesterona (P_4) conforman el estímulo necesario para desencadenar el incremento en la frecuencia de pulsos de síntesis y liberación de GnRH 14 horas previas a la ovulación. El pico preovulatorio de GnRH provocará el consecuente pico preovulatorio de LH y la ovulación (Figura 1.3 A). Luego de la ovulación, el folículo comienza a llenarse de sangre transformándose en cuerpo hemorrágico el cual desarrolla a cuerpo lúteo a través del proceso de luteinización por la acción de la LH sobre las células de la teca interna y de la granulosa del folículo ovulatorio. Las células de la teca interna desarrollan a células luteales pequeñas y las de la granulosa a células luteales grandes. Ambos tipos celulares sintetizan y secretan P_4 , diferenciándose en que las células luteales grandes producen la mayor cantidad de P_4 y no son sensibles a la LH (Figura 1.3 B).

La P_4 ejerce un efecto inhibitorio sobre el eje hipotalámico-hipofisiario, inhibiendo la síntesis y secreción de GnRH, FSH y LH y regula la expresión de receptores involucrados en la regulación del ciclo estral y en la secreción de prostaglandina $F2\alpha$ (PGF). La P_4 es la hormona responsable de la preparación uterina para la implantación del embrión, así como del mantenimiento de la gestación y del desarrollo mamario previo al parto. Al final de la fase luteal, de estar presente un embrión, éste sintetizará interferón tau el cual inhibe la síntesis uterina de

PGF. De no producirse esta señal embrionaria se desencadenará el proceso luteolítico (Figura 1.4 A y B).

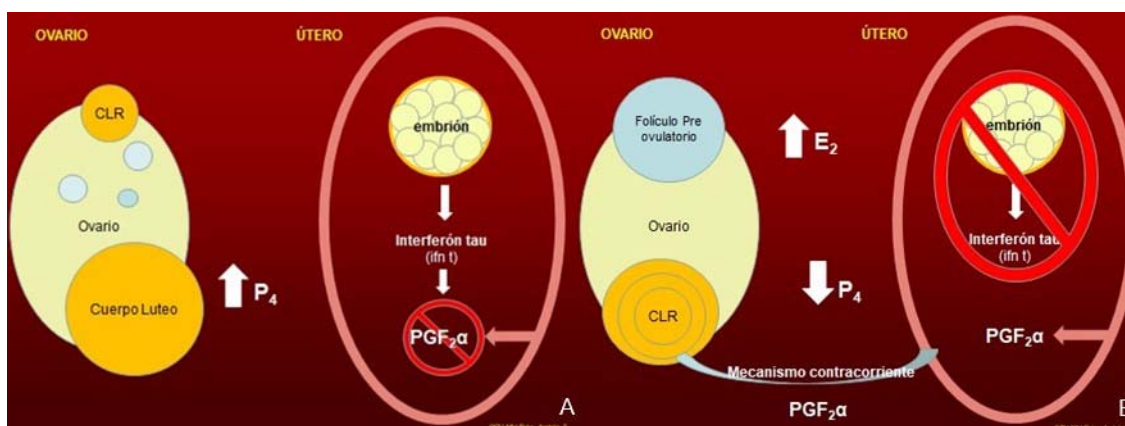
Figura 1.3



Nota. A) Representación esquemática del momento ovulatorio y post ovulatorio. El período se caracteriza por una alta concentración plasmática de estrógenos y una baja concentración de progesterona. Inmediatamente al proceso de ovulación se inicia una nueva onda folicular y el ovocito comienza a transitar las trompas uterinas para su fertilización. B) Representación esquemática del período inicial de la fase lútea en la cual se forma el cuerpo hemorrágico seguido de su transformación en cuerpo lúteo con el consecuente incremento en la síntesis y liberación de P₄. Paralelamente se produce el proceso de fertilización y primeros estadios embrionarios en las trompas uterinas (Soto, A.T. 2020).

Figura 1.4

Representación esquemática del período final de la fase lútea



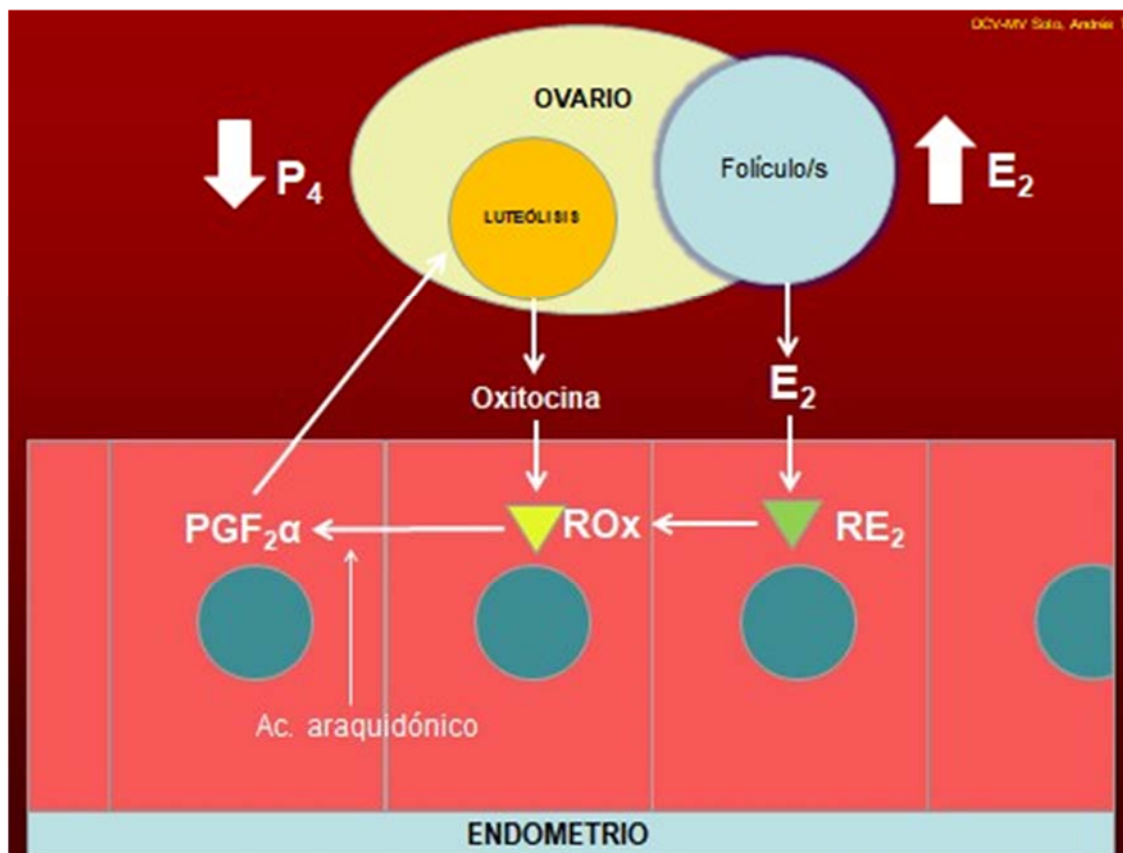
Nota. A) En caso de la existencia de un embrión viable, el mismo sintetizará interferón tau el cual inhibirá el complejo de liberación de prostaglandina F₂α y la persistencia del cuerpo lúteo. B) Debido a la inexistencia de un embrión, y por ende la ausencia de interferón tau, se desencadena el proceso de síntesis y liberación de prostaglandina F₂α y la regresión del cuerpo lúteo (Soto, A.T.).

La luteólisis es un proceso irreversible por medio del cual el cuerpo lúteo pierde su funcionalidad, degenera y las concentraciones sanguíneas de P_4 caen abruptamente. La luteólisis se compone de dos fases de regresión, una funcional y otra estructural. La fase de regresión funcional corresponde a la disminución en la síntesis y secreción de P_4 y ocurre antes que la fase de regresión estructural. La fase de regresión estructural se caracteriza por la apoptosis de células luteales con disminución del tamaño del cuerpo lúteo. Las hormonas que controlan el mecanismo de luteólisis son la P_4 , los E_2 , la oxitocina luteal y la PGF uterina. La P_4 previene la luteólisis hasta el día 10-12 del ciclo estral momento en el cual pierde la habilidad de bloquear la formación de receptores de oxitocina en el útero, y por ende los E_2 sintetizados por el folículo promueven el desarrollo de receptores oxitócicos en el útero. La oxitocina hipotalámica y luteal se acopla a su receptor endometrial y activa un complejo enzimático (fosfolipasa A_2 , COX-2 peroxidasa y PGF-sintetasa) que provoca la síntesis de PGF a partir del ácido araquidónico. La PGF difunde desde la vena uterina a la arteria ovárica a través de un mecanismo de contracorriente en cantidades suficientes para inducir la luteólisis (Figura 1.5). Este transporte local es necesario y de suma importancia, ya que los en los pulmones de los ovinos se metaboliza el 99% de la PGF a metabolito inactivo. La PGF produciría la luteólisis a través de tres mecanismos de acción. Por un lado, actuaría sobre las células luteales grandes activando la fosfolipasa C, el sistema de proteína quinasa C y la síntesis de PGF a través de la vía PGF endoperóxido sintetasa, dando como resultado un incremento en la producción de PGF luteal. El segundo mecanismo de acción se relaciona con la reducción de la esteroideogénesis ya que ejerce su acción sobre las células endoteliales del CL que liberan endotelina, la cual actúa sobre las células luteales grandes inhibiendo la síntesis de P_4 . Por último, la acción vasoconstrictora sumatoria de la PGF y la endotelina 1 resulta en la apoptosis de las células luteales lo cual facilita la regresión del cuerpo lúteo, comenzando de esta manera un nuevo ciclo estral.

En síntesis, el ciclo estral está regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En el hipotálamo se halla un grupo neuronal que sintetiza GnRH la que actúa sobre células adenohipofisarias estimulando la síntesis y liberación FSH y LH. Ambas hormonas tienen como tejido blanco al ovario, en donde actúan sobre el crecimiento y desarrollo folicular. El folículo dominante sintetiza y secreta principalmente inhibina y E_2 ; esta última hormona ejerce una retroalimentación positiva sobre el hipotálamo y la hipófisis, produciendo una mayor secreción de FSH y LH. De no existir inhibición por la P_4 , ocurre la maduración completa del folículo, se produce la máxima concentración de E_2 y el pico pre-ovulatorio de LH, y la posterior ovulación. En el sitio ovulatorio se forma el cuerpo hemorrágico y luego de un proceso de transformación celular el cuerpo lúteo, el cual sintetiza y secreta P_4 . Esta hormona ejerce un efecto inhibitorio sobre el eje hipotalámico-hipofisario, afectando la secreción de GnRH, FSH y LH. En caso de que no ocurra la fecundación, el cuerpo lúteo sufrirá la regresión hacia el final de la fase luteal (luteólisis) por acción de la PGF endometrial, comenzando de esta manera un nuevo ciclo estral.

Figura 1.5

Representación esquemática del mecanismo de síntesis de PGF₂α uterina



Nota. La P₄ previene la luteólisis hasta el día 10-12 del ciclo estral momento en el cual pierde la habilidad de bloquear la formación de receptores de oxitocina (ROx) en el útero, y por ende los E₂ sintetizados por el folículo promueven el desarrollo de ROx en el útero. La oxitocina se acopla a su receptor endometrial y activa un complejo enzimático que provoca la síntesis de PGF₂α a partir del ácido araquidónico (Soto, AT y Gómez, MV 2020).

Dinámica folicular

El crecimiento folicular ocurre a través de un patrón de ondas de crecimiento y regresión, de manera similar a lo que ocurre en bovinos.

Una onda folicular se define como la emergencia de un grupo de folículos antrales de 2-3mm de diámetro, de los cuales uno o más alcanzan un diámetro de ≥ 5mm. El número de ondas por ciclo estral varía entre 2 y 3 en los ovinos y de 3 a 5 ondas en los caprinos. En el desarrollo de esta onda folicular se distinguen tres etapas: el reclutamiento, la selección y la dominancia. Este desarrollo folicular tiene una duración de 5 a 7 días en ambas especies.

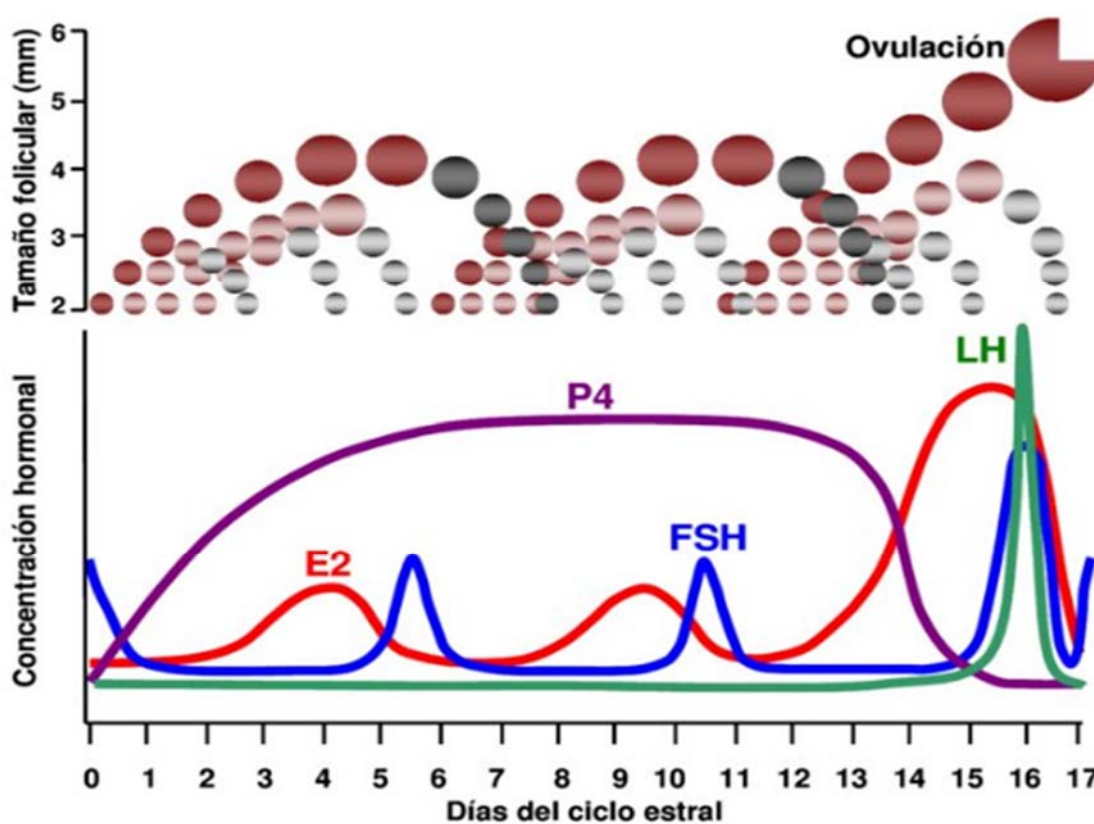
La onda folicular está regulada por la acción de las gonadotropinas, siendo la FSH quien domina la etapa de reclutamiento y la LH la etapa de la dominancia, y ambas durante el proceso de selección. En cada onda de crecimiento folicular, los folículos ≥ 2mm se desarrollan

a partir de un pool donde algunos continúan su crecimiento y otros se atresian. Finalmente 1 a 3 folículos llegan como folículos dominantes. En caso de que la P₄ esté ejerciendo su acción, los folículos dominantes se atresian. En cambio, si pertenecen a la última onda folicular y al no encontrarse la inhibición por la acción de la P₄, los folículos dominantes ovulan (Figura 1.6).

La dinámica folicular ha sido demostrada durante el ciclo interovulatorio, en el anestro estacional, en la gestación y el puerperio, durante el inicio de la estación reproductiva y durante el período de transición que ocurre desde la finalización de la época reproductiva al anestro estacional.

Figura 1.6

Desarrollo folicular y patrones hormonales durante el ciclo estral ovino



Nota. (Adaptado de Simonetti, 2012)

Las principales características del desarrollo folicular son:

- al menos un folículo de ≥ 5 mm de diámetro se presenta en cada onda folicular.
- el crecimiento del folículo mayor de cada onda ocurre durante 5-7 d, con una tasa de crecimiento aproximada a 1 mm/d,
- el diámetro máximo del folículo mayor de cada onda difiere entre ondas foliculares,
- a medida que transcurre la fase luteal, aumenta la concentración sérica de P₄ lo que provoca que el diámetro máximo del folículo de mayor tamaño sea menor; que el recambio folicular se vea favorecido y que el intervalo entre ondas sea más corto que durante la fase luteal temprana,

- la mayoría de los folículos que ovulan son aquéllos que presentaban el mayor diámetro el día que se produjo la luteólisis,
- en la mayoría de las ovulaciones múltiples, los folículos ovulatorios provienen de la misma onda folicular
- las ovulaciones múltiples ocurren en un rango menor a 12 h.

El conocimiento de la regulación endócrina del ciclo estral así como de la dinámica folicular y del proceso de ovulación es indispensable para la comprensión de los fundamentos de los esquemas de sincronización de celos e inducción de la ovulación.

Bibliografía

- Adams VL, Goodman RL, Salm AK, Coolen LM, Karsch FJ, Lehman MN. 2006. Morphological plasticity in the neural circuitry responsible for seasonal breeding in the ewe. *Endocrinology*. 147: 4843-4851
- Advis J, Kuljis R, Dey G. Distribution of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) content and total LHRH-degrading activity (LHRH-DA) in the hypothalamus of the ewe. *Endocrinology*. 1985; 116(6):2410-8.
- Al-Haidary AA. Physiological responses of Naimey sheep to heat stress challenge under semi-arid environments. *International Journal of Agriculture and Biology*. 2004; 2:307-9
- Arthur GH. *Veterinary reproduction and obstetrics*. Eighth edition 2001.
- Baird DT. Pulsatile secretion of LH and ovarian estradiol during the follicular phase of the sheep estrous cycle. *Biology of reproduction*. 1978; 18(3):359-64
- Barrell GK, Moenter SM, Caraty A, Karsch FJ. 1992. Seasonal changes of gonadotropin-releasing hormone secretion in the ewe. *Biology of Reproduction*. 46: 1130-1135.
- Barrell GK, Thrun LA, Brown ME, Viguie C, Karsch FJ. 2000. Importance of photoperiodic signal quality to entrainment of the circannual reproductive rhythm of the ewe. *Biology of Reproduction*. 63: 769-774.
- Bartlewski P, Beard A, Cook S, Chandolia R, Honaramooz A, Rawlings N. Ovarian antral follicular dynamics and their relationships with endocrine variables throughout the oestrous cycle in breeds of sheep differing in prolificacy. *Journal of reproduction and fertility*. 1999; 115(1):111-24.
- Bartlewski P, Beard A, Cook S, Rawlings N. Ovarian follicular dynamics during anoestrus in ewes. *Journal of reproduction and fertility*. 1998; 113(2):275-85.
- Bartlewski PM, Baby TE, Giffin JL. Reproductive cycles in sheep. *Animal Reproduction Science*. 2011; 124(3-4):259-68.
- Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC. Ovarian function in ewes at the onset of the breeding season. *Animal reproduction science*. 1999b; 57(1):67-88.

- Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC. Ovarian function in ewes during the transition from breeding season to anoestrus. *Animal reproduction science*. 1999c; 57(1):51-66.
- Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC. Ultrasonographic study of ovarian function during early pregnancy and after parturition in the ewe. *Theriogenology*. 2000; 53(3):673-89.
- Bazer FW. Chapter 2: History of Maternal Recognition of Pregnancy. Regulation of implantation and establishment of pregnancy in mammals. Columbia, USA: Springer; 2015. p. 5-26.
- Brand A, de Jong WHR. Qualitative and quantitative micromorphological investigations of the tertiary follicle population during the oestrus cycle in sheep. *Journal of reproduction and fertility*. 1973; 33(3):431-9.
- Cahill L, Mariana J, Mauleon P. Total follicular populations in ewes of high and low ovulation rates. *Journal of reproduction and fertility*. 1979;55(1):27-36.
- Caldani M, Batailler M, Thierry J, Dubois M. LHRH-immunoreactive structures in the sheep brain. *Histochemistry*. 1988; 89(2):129-39.
- Clarke IJ, Cummins JT, Crowder ME, Nett TM. Pituitary receptors for gonadotropin-releasing hormone in relation to changes in pituitary and plasma gonadotropins in ovariectomized hypothalamo/pituitary-disconnected ewes. II. A marked rise in receptor number during the acute feedback effects of estradiol. *Biology of reproduction*. 1988; 39(2):349-54
- Clarke IJ, Sari IP, Qi Y, Smith JT, Parkington HC, Ubuka T, et al. Potent action of RFamide-related peptide-3 on pituitary gonadotropes indicative of a hypophysiotropic role in the negative regulation of gonadotropin secretion. *Endocrinology*. 2008; 149(11):5811-21.
- Chemineau P, Baril G, Leboeuf B, Maurel MC, Roy F, Pellicer-Rubio M, et al. Implications of recent advances in reproductive physiology for reproductive management of goats. *Journal of reproduction and fertility Supplement*. 1999; 54:129-42.
- Dardente H, Birnie M, Lincoln G, Hazlerigg D. RFamide-related peptide and its cognate receptor in the sheep: cDNA cloning, mRNA distribution in the hypothalamus and the effect of photoperiod. *Journal of neuroendocrinology*. 2008; 20(11):1252-9.
- Debeljuk L, Arimura A, Schally A. Effect of Estradiol and Progesterone on the LH Release Induced by LH-Releasing Hormone (LH-RH) in Intact Diestrous Rats and Anestrous Ewes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1972; 139(3):774-7.
- Dees W, Sorensen A, Kemp W, McArthur N. Immunohistochemical localization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the brain and infundibulum of the sheep. *Cell and tissue research*. 1981; 215(1):181-91.
- Diaz FJ, Anderson LE, Wu YL, Rabot A, Tsai SJ, Wiltbank MC. Regulation of progesterone and prostaglandin F2alpha production in the CL. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 191(1):65-80
- Driancourt MA. Regulation of ovarian follicular dynamics in farm animals. Implications for manipulation of reproduction. *Theriogenology*. 2001; 55(6):1211-39.
- Evans ACO. Ovarian follicle growth and consequences for fertility in sheep. *Animal reproduction science*. 2003; 78(3):289-306
- Evans AC, Duffy P, Hynes N, Boland MP. Waves of follicle development during the estrous cycle in sheep. *Theriogenology*. 2000; 53(3):699-715

- Evans AC, Flynn JD, Duffy P, Knight PG, Boland MP. Effects of ovarian follicle ablation on FSH, oestradiol and inhibin A concentrations and growth of other follicles in sheep. *Reproduction*. 2002 Jan; 123(1):59-66
- Fukusumi S, Habata Y, Yoshida H, Iijima N, Kawamata Y, Hosoya M, et al. Characteristics and distribution of endogenous RFamide-related peptide-1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2001; 1540(3):221-32
- Ginther OJ, Kot K, Wiltbank MC. Associations between emergence of follicular waves and fluctuations in FSH concentrations during the estrous cycle in ewes. *Theriogenology*. 1995; 43(3):689-703.
- Goodman RL. Neuroendocrine control of the ovine estrous cycle. In: D. KENJ, editor. *Physiology of Reproduction*. New York; USA: Raven Press; 1994.
- Hafez E. II. Fisiología de la reproducción. Reproducción e inseminación artificial de animales. México: Interamericana McGraw-Hill; 1997.
- Hamada T, SHIMIZU T, ICHIKAWA M, MORI Y. Immunohistochemical study on gonadotropin-releasing hormone neurons in the Shiba goat brain. *Journal of Reproduction and Development*. 1992; 38(2):133-42.
- Hansen TR, Bott R, Romero J, Antoniazzi A, Davis JS. Corpus Luteum and Early Pregnancy in Ruminants. In: Meidan R, editor. *The Life Cycle of the Corpus Luteum*. Jerusalem, Israel 2017.
- Hauger RL, Karsch FJ, Foster DL. A New Concept for Control of the Estrous Cycle of the Ewe Based on the Temporal Relationships Between Luteinizing Hormone, Estradiol and Progesterone in Peripheral Serum and Evidence that Progesterone Inhibits Tonic LH Secretion 1 2. *Endocrinology*. 1977; 101(3):807-17.
- Johnson SK, Dailey RA, Inskeep EK, Lewis PE. Effect of peripheral concentrations of progesterone on follicular growth and fertility in ewes. *Domestic Animal Endocrinology*. 1996; 13(1):69-79.
- Kadokawa H, Shibata M, Tanaka Y, Kojima T, Matsumoto K, Oshima K, et al. Bovine C-terminal octapeptide of RFamide-related peptide-3 suppresses luteinizing hormone (LH) secretion from the pituitary as well as pulsatile LH secretion in bovines. *Domestic animal endocrinology*. 2009; 36(4):219-24
- Karsch FJ, Bowen JM, Caraty A, Evans NP, Moenter SM. Gonadotropin-releasing hormone requirements for ovulation. *Biology of reproduction*. 1997; 56(2):303-9.
- Lehman MN, Robinson JE, Karsch FJ, Silverman AJ. 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*. 1986; 244(1):19-35.
- Leshin L, Rund L, Crim J, Kiser T. Immunocytochemical localization of luteinizing hormone-releasing hormone and proopiomelanocortin neurons within the preoptic area and hypothalamus of the bovine brain. *Biology of reproduction*. 1988; 39(4):963-75.

- Li X, Su J, Lei Z, Zhao Y, Jin M, Fang R, et al. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its receptor in the female pig: cDNA cloning, expression in tissues and expression pattern in the reproductive axis during the estrous cycle. *Peptides*. 2012; 36(2):176-85
- Malpaux B 2006 Seasonal Regulation of Reproduction in Mammals. *Ibid*: pp. 2231-2282.
- Malpaux B, Daveau A, Maurice-Mandon F, Duarte G, Chemineau P. 1998. Evidence that melatonin acts in the premammillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplant delivery. *Endocrinology*. 139: 1508-1516.
- Malpaux B, Wayne NL, Karsch FJ. 1988. Termination of the breeding season in the Suffolk ewe: involvement of an endogenous rhythm of reproduction. *Biology of Reproduction*. 39: 254-263.
- McCracken J, Carlson J, Glew M, Goding J, Baird D, Green K, et al. Prostaglandin F2 α identified as a luteolytic hormone in sheep. *Nature*. 1972; 238(83):129-34
- McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC. Luteolysis: A Neuroendocrine-Mediated Event. *Physiological Reviews*. 1999; 79(2):263-323.
- Meidan R, Girsh E, Mamluk R, Levy N, Farberov S. Luteolysis in Ruminants: Past Concepts, New Insights, and Persisting Challenges. In: Rina M, editor. *The Life Cycle of the Corpus Luteum*. Jerusalem, Israel: Springer; 2017. p. 159-82.
- Mellin TN, Busch RD. Corpus luteum function in the ewe: effect of PGF2 α and prostaglandin synthetase inhibitors. *Prostaglandins*. 1976; 12(2):303-17
- Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B Effect of melatonin on daily LH secretion in intact and ovariectomized ewes during the breeding season. *Anim Reprod Sci*. 2002 Feb 15; 69(3-4):187-98. doi: 10.1016/s0378-4320(01)00194-4.
- Morello HH, Chemieau P. Capítulo 2: Características anatómicas y funcionales del sistema reproductor de la hembra. In: Aisen E, editor. *Reproducción Ovina y Caprina*. 1 ed. Buenos Aires; Argentina: Editorial Intermédica; 2004. p. 13-6.
- Nett TM, Turzillo AM, Baratta M, Rispoli LA. Pituitary effects of steroid hormones on secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Domest Anim Endocrinol*. 2002 Jul; 23(1-2):33-42. doi: 10.1016/s0739-7240(02)00143-1
- Noel B, Bister J, Paquay R. Ovarian follicular dynamics in Suffolk ewes at different periods of the year. *Journal of reproduction and fertility*. 1993; 99(2):695-700.
- Palmieri C, Schiavi E, Salda LD. Congenital and acquired pathology of ovary and tubular genital organs in ewes: A review. *Theriogenology*. 2011; 75(3):393-410
- Pate JL, Landis PK. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction* (Cambridge, England). 2001; 122(5):665-76.
- Polkowska J, Dubois M-P, Domański E. Immunocytochemistry of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in the sheep hypothalamus during various reproductive stages. *Cell and tissue research*. 1980; 208(2):327-41

- Pompolo S, Pereira A, Kaneko T, Clarke IJ. 2003. Seasonal changes in the inputs to gonadotropin-releasing hormone neurones in the ewe brain: an assessment by conventional fluorescence and confocal microscopy. *Journal of Neuroendocrinology*. 15: 538-545.
- Qi Y, Oldfield BJ, Clarke IJ. Projections of RFamide-related peptide-3 neurones in the ovine hypothalamus, with special reference to regions regulating energy balance and reproduction. *Journal of neuroendocrinology*. 2009; 21(8):690-7.
- Rawlings N, Evans A, Honaramooz A, Bartlewski P. Antral follicle growth and endocrine changes in prepubertal cattle, sheep and goats. *Animal reproduction science*. 2003; 78(3-4):259-70.
- Reeves J, Arimura A, Schally A. Changes in Pituitary Responsiveness to Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH) in Anestrous Ewes Pretreated with Estradiol Benzoate¹. *Biology of reproduction*. 1971; 4(1):88-92
- Revel FG, Saboureau M, Pevet P, Simonneaux Vr, Mikkelsen JD. RFamide-related peptide gene is a melatonin-driven photoperiodic gene. *Endocrinology*. 2007; 149(3):902-12.
- Rubianes E. Ondas de desarrollo folicular y respuesta ovárica en la oveja: niveles hormonales y evaluación ultrasonográfica [Doctoral]. Montevideo, Uruguay: Universidad de la República; 2000
- Rubianes E, Menchaca A. The pattern and manipulation of ovarian follicular growth in goats. *Animal Reproduction Science*. 2003; 78(3):271-87.
- Rubianes E, Menchaca A, Carbajal B. Response of the 1–5 day-aged ovine corpus luteum to prostaglandin F₂ α . *Animal reproduction science*. 2003; 78(1):47-55
- Rubianes E, Beard A, Dierschke DJ, Bartlewski P, Adams GP, Rawlings NC. Endocrine and ultrasound evaluation of the response to PGF 2 α and GnRH given at different stages of the luteal phase in cyclic ewes. *Theriogenology*. 1997; 48(7):1093-104.
- Russel A, Doney J, Gunn R. Subjective assessment of body fat in live sheep. *The Journal of Agricultural Science*. 1969; 72(3):451-4.
- Sari IP, Rao A, Smith JT, Tilbrook AJ, Clarke IJ. Effect of RF-amide-related peptide-3 on luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone synthesis and secretion in ovine pituitary gonadotropes. *Endocrinology*. 2009; 150(12):5549-56.
- Senger PL. Chapter 5: Regulation of Reproduction-Nerves, Hormones and Target Tissues. In: *Pathways to pregnancy and parturition*. Washington, USA 2006. p. 102-27.
- Senger PL. Chapter 8: Reproductive Cyclicity - The Follicular Phase. In: Inc. CC, editor. *Pathways of Pregnancy* 2006. p. 164-86.
- Senger PL. Chapter 9: Reproductive Cyclicity - The Luteal Phase. *Pathways to pregnancy and parturition*. Second Edition ed. USA: Current Conceptions, Inc; 2006.
- Smeaton TC, Robertson HA. Studies on the growth and atresia of Graffian follicles in the ovary of the sheep. *Journal of reproduction and fertility*. 1971; 25(2):243-52
- Smith JT, Ross Young I, Veldhuis JD, Clarke IJ. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) secretion into the ovine hypophyseal portal system. *Endocrinology*. 2012; 153(7):3368-75

- Simonetti, L. Simplificación de los métodos de superovulación en ovejas de la raza Corriedale. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Politécnica de Valencia, España.
- Soto, A.T. Origen y migración de las neuronas GnRH en el bovino (*Bos taurus*) Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata, Argentina
- Souza CJ, Campbell BK, Baird DT. Follicular dynamics and ovarian steroid secretion in sheep during the follicular and early luteal phases of the estrous cycle. *Biology of reproduction*. 1997; 56(2):483-8.
- Souza CJ, MacDougall C, Campbell BK, McNeilly AS, Baird DT. The Booroola (FecB) phenotype is associated with a mutation in the bone morphogenetic receptor type 1 B (BMPRI1B) gene. *Journal of Endocrinology*. 2001; 169(2):R1-R6.
- Stellflug JN, Weems YS, Weems CW. Clinical reproductive physiology of ewes. In: S. YR, editor. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology* Philadelphia, USA: WB SaundersCompa; 1997. p. 594-8.
- Tilbrook AJ, Turner AI, Clarke IJ. Stress and Reproduction: Central Mechanisms and Sex Differences in Non-rodent Species *Stress*. 2002; 5(2):83-100.
- Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, et al. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000; 275(2):661-7
- Uribe-Velásquez LF, Correa-Orozco A, Osorio JH. Características del crecimiento folicular ovárico durante el ciclo estral en ovejas. *Biosalud*. 2009; 8(1):117-31.
- Ubuka T, Bentley GE, Ukena K, Wingfield JC, Tsutsui K. Melatonin induces the expression of gonadotropin-inhibitory hormone in the avian brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102(8):3052-7.
- Ubuka T, Inoue K, Fukuda Y, Mizuno T, Ukena K, Kriegsfeld LJ, et al. Identification, expression, and physiological functions of Siberian hamster gonadotropin-inhibitory hormone. *Endocrinology*. 2012; 153(1):373-85.
- Ubuka T, Son YL, Tobar Y, Tsutsui K. Gonadotropin-inhibitory hormone action in the brain and pituitary. *Frontiers in endocrinology*. 2012; 3:148.
- Yoshida H, Habata Y, Hosoya M, Kawamata Y, Kitada C, Hinuma S. Molecular properties of endogenous RFamide-related peptide-3 and its interaction with receptors. *Biochimica et Biophysica Acta -Molecular Cell Research*. 2003; 1593(2-3):151-7.
- Zuccolilli GO, Hamada T, Ichikawa M, Mori Y. Sexual dimorphism of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the goat hypothalamus. *Journal of Reproduction and Development*. 1994; 40(1):27-32.