

## Influencia de la Melatonina sobre la fisiología y la conducta de ungulados

### Influence of Melatonin on the physiology and the conduct of ungulates

Lina María Correa; José Luis Fernández\*

Facultad de Agronomía e Ingeniería Forestal, Pontificia Universidad Católica de Chile. Autor para Correspondencia:  
jlriverosf@uc.cl

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Artículo recibido 23-06-2017  
Artículo aceptado 10-08-2017  
On line: 27-09-2017

#### PALABRAS CLAVES:

Palabras Claves: Ungulados,  
Conducta,  
Fisiología, Melatonina

#### ARTICLE INFO

Article received 23-06-2017  
Article accepted 10-08-2017  
Online: 27-09-2017

#### KEY WORDS:

Ungulates,  
Conduct,  
Physiology, Melatonin.

#### RESUMEN

Los cambios fisiológicos y conductuales en ungulados son una respuesta adaptativa frente a los cambios ambientales. El reloj biológico endógeno de cada individuo le permite al animal producir estos cambios en respuesta a fluctuaciones ambientales, siendo la luz el factor principal que module estos procesos, representada por variaciones en la concentración de melatonina. La presente revisión describe y contextualiza la traducción de la señal lumínica en variaciones en la concentración hormonal en ungulados. Describe el mecanismo como el fotoperiodo modifica procesos fisiológicos como la reproducción, aspectos físicos y conductuales, y la participación de los genes en el desarrollo del reloj biológico. El conocer la biología de los mecanismos que modulan los cambios fisiológicos y comportamentales en los ungulados facilita el manejo de los animales, en especial de aquellas especies donde el manejo es clave a nivel productivo y/o a nivel de conservación.

#### ABSTRACT

The physiological and behavioral changes in ungulates are an adaptive response to environmental changes. The endogenous biological clock allows each individual animal to produce these changes in response to environmental fluctuations. The daylight is the main factor that modulates this process, and its changes are reflected by variations in the melatonin concentrations. This review describes the translation of the light signal into changes in hormone concentration in ungulates. Then mechanism as photoperiod modifies physiological processes such as reproduction, and physical and behavioral aspects are presented. Finally this review discusses the relationship of genes in the development of biological clock. The understanding of the mechanisms that modulate the physiological and behavioral changes in ungulates facilitates handling of animals, especially those species where management is the key factor to productive and/or conservation captivity systems.

## **INFLUENCIA DE LA MELATONINA SOBRE LA FISIOLOGÍA Y LA CONDUCTA DE UNGULADOS**

El comportamiento de los animales está fuertemente ligado al ambiente en que éstos se desarrollan. Las diferencias y cambios que se presentan en cada uno de los ambientes pueden ser compensados por éstos mediante cambios fisiológicos y comportamentales, modificando por ejemplo las horas de alimentación, cambios en los hábitos de diurnos a nocturnos o verse forzados a emigrar a otras zonas con mayor disponibilidad de recursos. Dentro de los factores ambientales, la luz es uno de los más importantes reguladores de los procesos fisiológicos, particularmente aquellos que siguen un ritmo circadiano como el sueño y la reproducción.

El tiempo y periodicidad de los fenómenos naturales son conceptos que se han desarrollado desde épocas primitivas por los seres humanos (Golombek, 2001). La invención de instrumentos como el reloj, el termómetro, el calendario, entre otros, permitieron hacer una aproximación científica a los ritmos biológicos de la naturaleza, los cuales ocurren en intervalos constantes y periódicos. Los animales a diferencia de los seres humanos, requieren de una medición endógena que les permita modular sucesos, los cuales favorecen su adaptación al entorno que es fundamental en la supervivencia de cada una de las especies (Dahl & Thompson, 2011; Walton, Weil, & Nelson, 2011). Esta capacidad de organización temporal de las actividades, les facilita la búsqueda de alimento en épocas donde es más factible encontrarlo, mayor actividad cuando es menos probable la depredación y coordinar la estación sexual entre ambos sexos, entre otras funciones (Maier, 2001).

La longitud del día, en comparación con la temperatura y las precipitaciones, tiene un ritmo circadiano y circanual, es decir, presenta variaciones durante un periodo de 24 horas y a lo largo del año, r e s p e c t i v a m e n t e . A d e m á s , e s t a s variaciones dependen de la estación y de la latitud, con aumentos de las horas luz después del solsticio de

invierno y disminución de las horas luz después del solsticio de verano. En latitudes altas a 63°, la diferencia de horas luz y oscuridad entre solsticio de invierno y verano es mucho mayor (18 horas de luz y 6 de oscuridad), en comparación con latitudes bajas, sobre la línea del ecuador hasta los 23°, donde es mucho menor (13 horas de luz y 11 horas de oscuridad) o inexistente. Estas oscilaciones periódicas de la luz la convierten en el principal factor ambiental que modula los cambios y las respuestas fisiológicas y conductuales de los animales durante el año (Prendergast, Zucker, & Nelson, 2009; Yu & Reiter, 1992; Zhdanova, Cantor, Leclair, Kartashov, & Wurtman, 1998).

Los ungulados son animales mamíferos que caminan en puntas de pie. La mayoría de los ungulados son herbívoros, con un sistema digestivo compuesto por microorganismos capaces de hidrolizar y metabolizar celulosa en azúcares simples y solubles como la glucosa (Janis, 1984). Como animales herbívoros, los ungulados son dependientes de las condiciones medio ambientales y climáticas, las cuales determinarán la disponibilidad y la calidad del alimento. La conducta migratoria en búsqueda de alimento a finales del invierno y principios de la primavera es una respuesta adaptativa que se presenta en algunas especies cuando aumenta la cantidad de horas luz del día. Por ejemplo, se estudió la migración de cérvidos (Cervidae) y se observó que esta especie es capaz de caminar hasta 42 kilómetros de distancia a principios de la primavera, en búsqueda de alimento de mejor calidad (Uno & Kaji, 2000).

Los herbívoros son animales que pasan más de la mitad de su jornada diaria alimentándose, por lo cual la disponibilidad de alimento constituye uno de los elementos principales que influencia cambios fisiológicos, que a su vez, están modulados por la cantidad de horas luz presentes en cada estación (Berger, Scheibe, Eichhorn, Scheibe, & Streich, 1999; Crowell-Davis, Houpt, & Carnevale, 1985). En caprinos y ovinos (Gordon & McAllister, 1970), se han descrito un aumento en las jornadas de rumia

durante los días con horas de luz en disminución y un acortamiento de esta conducta durante los días con incremento de las horas de luz diarias, permitiendo regular la alimentación en función de una menor o mayor disponibilidad de alimento.

En el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos, se encuentra la glándula pineal responsable de traducir la información neural proveniente del ciclo de luz-oscuridad en una señal hormonal. Sus concentraciones varían de acuerdo al ritmo circadiano de la luz o ciclo diurno-nocturno y toma la forma de un ritmo circadiano de la secreción de melatonina, con concentraciones altas en la noche y bajas en el día (G. A. Lincoln, 1992; B. Malpoux et al., 1996).

## LA MELATONINA

### Biosíntesis:

La melatonina fue descubierta por Lerner y colaboradores en 1958. Es una indolamina, soluble en agua y soluble en etanol (Axelrod, Wurtman, & Snyder, 1965). En la figura 1 se describe como la información lumínica ambiental es captada por receptores de fotones llamados rodopsina, presentes en la retina, los cuales transforman la luz en señal nerviosa, a través de una cascada de activación del guanosinmonofosfato (GMP), el cual induce la apertura de canales catiónicos y la entrada de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^+$ . Posteriormente, la señal nerviosa se transmite a los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ), a través del tracto retino-hipotalámico. A continuación, se transmite al núcleo paraventricular, dejando el SNC, a través de la médula espinal superior y luego a través del ganglio cervical superior (Lucas, Freedman, Munoz, Garcia-Fernandez, & Foster, 1999; Simonneaux & Ribelayga, 2003). La intervención de éste, es determinante en la traducción de la información lumínica en un mensaje hormonal (Zarazaga, Chemineau, Malpoux, & Forcada, 2000). Durante periodos de oscuridad, la catecolamina noradrenalina (NA) se libera desde el ganglio cervical superior y se adhiere a los receptores

beta-adrenérgicos de la membrana de los pinealocitos, que se encuentran en la glándula pineal, y su respuesta sigue un ritmo circadiano (Barriga, Martín, Tabla, Ortega, & Rodríguez, 2001; Romero, Zatz, Kebebian, & Axelrod, 1975). Dentro de los pinealocitos, los receptores activan la enzima adenilciclase y posteriormente esta enzima activa el sistema AMPc, el cual se traduce en la síntesis de las enzimas N-acetil transferasa (NAT), enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis de la melatonina, e hidroxindol-metiltransferasa (HIOMT). La NAT es la encargada de la N-acetilación y la HIOMT de la O-metilación de la serotonina, y la producción final de melatonina (Chattoraj, Liu, Zhang, Huang, & Borjigin, 2009; Goldman, 2001; B. Malpoux, Migaud, Tricoire, & Chemineau, 2001). La existencia de receptores específicos de melatonina en la membrana del NSQ y en la retina, producen una retroalimentación negativa que regula la biosíntesis de melatonina a partir del triptófano en la glándula pineal (Margarita L. Dubocovich, 2007; S. M. Reppert, 1997).

La duración y la amplitud del ritmo de secreción de la melatonina dependen directamente del fotoperiodo en que encuentre expuesto el individuo. En los meses de invierno, en países de latitud alta como Finlandia ( $64^\circ\text{N}$ ) donde los días tienen 6 horas de luz y 18 de oscuridad, se ha observado en especies domésticas como los caprinos un ritmo de secreción de melatonina, con concentraciones máximas durante la noche de aproximadamente 60 pg/ml y mínimos de 3 pg/ml durante el día. La secreción de melatonina comienza a aumentar desde el inicio de la oscuridad y se extiende durante las 18 horas siguientes, decreciendo hasta valores mínimos en presencia de la luz del día. En contraste, durante la estación de verano, con 18 horas de luz día y 6 horas de oscuridad, los valores máximos alcanza sólo 50 pg/ml ( $p < 0,05$ ) y la secreción de melatonina se reduce a 8 horas diarias (A. Alila-Johansson, Eriksson, Soveri, & Laakso, 2001). Estas diferencias también se observan en estudios realizados en poblaciones caprinas autóctonas de Italia ( $40^\circ\text{N}$ ), donde los resultados

mostraron la existencia de una variación estacional clara en el ritmo diario de la melatonina plasmática en los animales, con concentraciones medias de 38 pg/ml en invierno (10 horas de luz y 14 de oscuridad) y 26 pg/ml en verano (15 horas de luz y 9 de oscuridad) ( $p < 0,01$ ) (Carcangiu et al., 2015; Carcangiu et al., 2014).

La asociación negativa entre la intensidad de la luz y la concentración de melatonina también se ha detectado en especies de camélidos sudamericanos como el guanaco. Animales que se encuentran en una latitud de  $33^{\circ}\text{S}$  bajo un fotoperiodo de 16 horas de luz y 8 h de oscuridad, tienen concentraciones medias de 28 pg/ml, con un máximo de 52 pg/ml a las 23:30 y un mínimo de 14pg/ml a las 08:30 ( $p < 0,001$ ) (Riveros, Correa, & Schuler, 2017).

En otros países con latitudes menores, esta diferencia no es tan marcada ya que la cantidad de horas luz y oscuridad entre ambas estaciones es similar. Un ejemplo es lo descrito en camélidos en Arabia Saudita ( $23^{\circ}\text{N}$ ), donde la concentración máxima en verano llega a los 70 pg/ml y en invierno a los 78 pg/ml ( $p > 0,05$ ), con una diferencia de solo dos horas en la duración la oscuridad entre ambas estaciones (El Allali et al., 2005).

La adición de melatonina exógena, mediante implantes subcutáneos, es capaz de restaurar la respuesta del fotoperiodo dependiendo de la duración de adición de la hormona e independiente de la época del año (Goldman, 2001; O'Callaghan, Karsch, Boland, & Roche, 1991). Se comparó la respuesta a tratamientos con melatonina exógena y su efecto compensatorio en terneros pinealectomizados y terneros controles, sin periodos de oscuridad. Ambos grupos se mantuvieron bajo un fotoperiodo de 24:0 (luz/oscuridad) y posteriormente se les administró melatonina durante 16 horas por un periodo 5 semanas. La infusión de melatonina incrementó en ambos grupos las concentraciones medias de melatonina en suero de 7,2 veces a 18 veces por encima de los valores basales observados antes de la infusión (Correa, Urviola, & JI, 2015; Stanisiewski,

Ames, Chapin, Blaze, & Tucker, 1988). Este efecto es similar a lo observado en camélidos sudamericanos silvestres, los cuales se les hizo un tratamiento con dos parches de melatonina (melovine®), cada 23 días por 6 semanas, para bloquear el efecto de la luz ambiental. Las concentraciones promedio del grupo tratado con los parches fueron 25 veces mayores al grupo control (grupo control=9.02pg/mL, grupo tratamiento= 216.58pg/mL;  $P < 0.001$ ) (Correa et al., 2015).

### **Mecanismos de acción:**

La melatonina tiene dos mecanismos de acción: la acción mediada por receptor y la acción independiente del receptor. Dentro de las acciones mediadas por receptor están: el control de la reproducción estacional, la modulación del ciclo del sueño, entre otras, todas acciones que involucran al AMPc y/o a la fosfolipasa C como segundos mensajeros celulares (Carrillo-Vico et al., 2006; Reiter, Tan, Terron, Flores, & Czarnocki, 2007). Se han descrito receptores específicos para esta molécula y en mamíferos principalmente dos isoformas denominadas MT1 y MT2, ambas acopladas a proteínas G, formadas por subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (M. L. Dubocovich, Rivera-Bermudez, Gerdin, & Masana, 2003; Masana & Dubocovich, 2001). La activación de estos receptores promueve la disociación de la subunidad  $\alpha$  y el dímero  $\beta$ - $\gamma$  de las proteínas G, los cuales conducen a una disminución en la producción de AMPc por la adenilatociclasa (AC), involucrado en la transmisión de las señales intracelulares (Gilman, 1995) (Figura 2).

Estos receptores se encuentran tanto a nivel del SNC, como en estructuras extracelulares. Entre las primeras se encuentra NSQ, hipotálamo medio basal, cerebelo, córtex, tálamo y retina (Bittman, Dempsey, & Karsch, 1983; Mazzucchelli et al., 1996). Fuera del SNC, la mayoría de los receptores de melatonina se han observado en la ParsTuberalis de la hipófisis (Bittman et al., 1983; de Reviere, Ravault, Tillet, & Pelletier, 1989; Morgan et al., 1996), seguido de las

arterias cerebrales, células de la granulosa de folículos preovulatorios, espermatozoides, entre otros (Dvorkin & Cardinali, 2005).

La independencia del receptor es una característica propia de la melatonina, dada por su característicamolecular liposoluble e hidrosoluble, que le permite alcanzar todos los compartimentos subcelulares en concentraciones fisiológicas. Dado lo anterior, al administrar melatonina exógena, alcanza concentraciones elevadas no sólo en la membrana celular, sino también en el núcleo y en la mitocondria. Debido a la estructura química indólica y a su potencial redox elevado, la melatonina es capaz de neutralizar radicales libres, reducir el estrés oxidativo y disminuir la toxicidad de la sepsis (Reiter, Tan, & Maldonado, 2005; Reiter et al., 2007).

## CONDUCTA REPRODUCTIVA

La reproducción estacional es una respuesta adaptativa de los animales, que concentran la actividad reproductiva en la época del año donde las condiciones medioambientales y de disponibilidad de alimentos son óptimas, asegurando la supervivencia de las crías. Durante la pubertad, en el hipotálamo se produce un aumento en la frecuencia y la amplitud de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) en la hipófisis. La LH produce un aumento en la secreción de estradiol en el ovario y a través de una cascada hormonal y enzimática finalmente la ovulación (Foster & Jackson, 1994). La amplitud de secreción de melatonina durante los días con menores horas luz, es interpretada como una señal inductora o supresora de la reproducción. La secreción de melatonina provoca una variación en sensibilidad hipotalámica al efecto de retroalimentación negativa del estradiol. Como señal inductora, la melatonina estimula la secreción pulsátil de la GnRH, disminuyendo el poder inhibidor del estradiol. Como señal supresora, la melatonina inhibe al centro generador de pulsos de la GnRH, aumentando la acción inhibidora del estradiol (B. Malpoux et al.,

2001; Benoit Malpoux, Thiéry, & Chemineau, 1999). En las especies como los camélidos y los équidos, la melatonina actúa como un depresor de la reproducción. Estas especies poseen una gestación de larga duración e inician la temporada de reproducción después del solsticio de invierno, cuando la cantidad de horas luz del día aumenta, permitiendo que sus crías nazcan en épocas de abundancia de recursos forrajeros (Brown, 2000; Panchal, Gujarati, & Kavani, 1995; Silver, 1990). En contraste, en caprinos y ovinos, la melatonina presenta un efecto inductor. La estrategia se caracteriza por: una gestación de corta duración, con el inicio de la temporada reproductiva después del solsticio de verano, con horas de luz día en disminución (P. Chemineau et al., 1992; Woodfill, Wayne, Moenter, & Karsch, 1994).

En el periodo de reposo sexual se genera un estado de inactividad sexual que se asocia con la ausencia de ovulación. El reposo sexual se describe en todos los ungulados, con un gradiente de estacionalidad cuando la latitud se incrementa o disminuye en relación a la línea del ecuador. Las especies que se encuentran bajo latitudes medias y altas (30-60°N), concentran los partos en primavera y principios del verano (Zerbe et al., 2012). En las zonas tropicales y subtropicales de latitud baja (<23°N), la estacionalidad tiende a desaparecer y la mayoría de las especies son capaces de reproducirse durante todo el año. A modo de ejemplo, en cabras originarias del trópico, se ha logrado inducir una marcada estacionalidad en la actividad ovulatoria, expuestas a un fotoperiodo de días cortos simulado. A pesar de no ser originarias de regiones de latitudes altas, las cabras presentan estacionalidad reproductiva bajo las variaciones artificiales de la luz, indicando que su temporada de reproductiva es dependiente de las variaciones fotoperiódicas e independiente del origen del animal y/o de la raza (Philippe Chemineau, Daveau, Cognié, Aumont, & Chesneau, 2004). En latitudes relativamente cercanas al trópico (19° 9'N), la exposición de fotoperiodo artificial de días largos en yeguas criollas, permite adelantar el inicio de la etapa de transición y la etapa ovulatoria (López Pérez,

Zarco Quintero, & Boeta Acosta, 2010). Sin embargo, se ha observado que el patrón reproductivo en especies de cérvidos tropicales, ha evolucionado en respuesta a otras señales diferentes a la luz, como la disponibilidad de alimento, la competencia o la depredación (Asher, 2011).

En ovinos ( Weems, Goodman, & Lehman, 2015; Manca et al., 2014; Bittman et al., 1983; Roche, Karsch, Foster, Takagi, & Dziuk, 1970) y en équidos (Grubaugh et al., 1982), se ha observado que la pinealectomía o extracción de la glándula pineal produce un retraso en la ovulación, modificando los ciclos reproductivos en los animales, sin embargo a largo plazo estos ciclos tienden a reanudarse, con un patrón similar. Hay autores que plantean una leve compensación hormonal en ausencia de la glándula pineal por parte de otros tejidos, como la retina y el intestino, evidenciado con bajas concentraciones de melatonina circulante en animales pinealectomizados (Binkley, Hryshchychyn, & Reilly, 1979; Stanisiewski et al., 1988). Por otro lado, la melatonina materna en ovinos puede proporcionarle al feto información acerca de los ciclos diarios (Kennaway & Gilmore, 1984; Zemdegs, McMillen, Walker, Thorburn, & Nowak, 1988). Un ejemplo de esto, es la diferencia significativa que presentan los perfiles de 24 horas de los movimientos respiratorios fetales, entre ovejas pinealectomizadas y ovejas sin pinealectomizar (McMillen, Nowak, Walker, & Young, 1990).

Otro fenómeno es el que ocurre en animales silvestres, los cuales son dependientes de los factores ambientales para la búsqueda y obtención del alimento. Así es como presentan una mayor estacionalidad las especies silvestres en comparación a las especies domésticas, las cuales reciben los manejos y la suplementación alimentaria necesaria, por parte de los seres humanos (Setchell, 1992). Además del alimento, las especies silvestres implementan la estacionalidad reproductiva como estrategia de defensa contra los depredadores, logrando el resguardo y protección necesaria entre la abundante vegetación que presenta determinada

estación (Nowak, Porter, Levy, Orgeur, & Schaal, 2000). Estudios comparativos entre ovinos silvestres y domésticos, han mostrado una marcada estacionalidad reproductiva por parte de los machos de la especie silvestre durante el otoño, reflejada en el incremento en las concentraciones de testosterona plasmática, diámetro testicular y tamaño de la glándula vesicular, en comparación con la especie doméstica, donde no se observa diferencias durante el año (Santiago-Moreno et al., 2005).

## **ASPECTOS FÍSICOS Y CONDUCTUALES**

Los animales de acuerdo al hábitat donde viven y a la estación del año en que se encuentran, desarrollan una serie de adaptaciones físicas y conductuales importantes para su sobrevivencia (Nesse, 2000). En algunos casos el aumento en la conducta agresiva o la conducta de alerta en los miembros de una población, proporciona una mayor protección de los recursos y del territorio, especialmente en épocas donde éstos son limitados, como el invierno (Jasnow, Huhman, Bartness, & Demas, 2000). Un ejemplo es el ciclo de las astas en los cérvidos, el cual se encuentra controlado por la variación de la concentración de testosterona a lo largo del año, cuya concentración hormonal responde a las variaciones del fotoperiodo (Lincolnet al., 1972), adicional a esto se observa un aumento de la agresividad durante la época reproductiva (Snyder, Cowan, Hagen, & Schanbacher, 1983). El color, longitud y espesor de la fibra de caprinos y ovinos también está influenciada por el fotoperiodo, donde se sincroniza con el ritmo de secreción endógena de actividad folicular, permitiendo la termorregulación del animal ante cambios en la temperatura ambiental durante el año (Ibraheem, Galbraith, Scaife, & Ewen, 1994). Así, el comienzo del crecimiento de la fibra se produce alrededor del solsticio de verano, donde alcanza su longitud máxima, es más oscura y densa, y sigue con un crecimiento constante hasta el solsticio de invierno (Ryder; Santiago-Moreno et al., 2004).

El estrés es los animales, es una respuesta biológica y

conductual frente a un agente nocivo externo o frente a cualquier condición ambiental adversa que interfiera con su bienestar (Stott, 1981). Dichas respuestas incluyen alteraciones endocrinas y nerviosas, además de cambios en patrones conductuales, que a futuro conducirán a la adaptación o muerte del animal (Levine, 1985). Los componentes del sistema de respuesta al estrés incluyen la hipófisis y la glándula adrenal con la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y el cortisol (Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005; DeVries, Glasper, & Detillion, 2003; O'Connor, O'Halloran, & Shanahan, 2000). El cortisol es una hormona esteroidea que en condiciones normales se secreta con un ritmo circadiano en el organismo. Este ritmo está regulado por el NSQ en el hipotálamo, donde se encuentra la CRH, la cual puede actuar como estimuladora o inhibitoria de la secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis. La ACTH actúa sobre la corteza adrenal produciendo la síntesis de cortisol. Durante el día, las concentraciones de cortisol son máximas a comienzos de la mañana, disminuyen hacia el mediodía, hasta llegar a concentraciones mínimas durante el comienzo de la noche (Debono et al., 2009; Krieger, Allen, Rizzo, & Krieger, 1971). En bovinos (Thun, Eggenberger, Zerobin, LÜscher, & Vetter, 1981), caprinos (Aino Alila-Johansson, Eriksson, Soveri, & Laakso, 2003) y equinos (Bohák et al., 2013), se han registrado concentraciones mínimas y máximas de cortisol de aproximadamente 0,4 a 9,7 ng/ml, 0,3 a 1,5 ng/ml y 38 a 12 ng/ml, respectivamente. Adicionalmente, se ha observado una diferencia en el ritmo circadiano de cortisol en equinos que viven en ambientes naturales y estabulados. La influencia del fotoperiodo sólo afecta el cortisol de los equinos de ambientes al aire libre, presentando un ritmo circadiano con un umbral máximo entre las 6 y 9 horas, y valores mínimos entre las 18 y 20 horas (Irvine & Alexander, 1994). Finalmente, en ovinos se han realizado estudios comparativos entre grupos de ovejas expuestas a luz artificial constante en corrales, unas infundidas con 350 mg/ml de melatonina y otras con solución salina

durante 12 horas. Las respuestas de estrés, tanto comportamentales como endocrinas, se redujeron marcadamente en ovejas infundidas con melatonina en comparación con ovejas infundidas con solución salina, evidencia que sugiere el papel de la melatonina sobre el control de las emociones y la conducta, vía regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) a nivel central y periférico (Guesdon et al., 2013).

## GENES DEL FOTOPERIODO

Dentro del grupo denominado "genes CLOCK" en mamíferos, se han identificado los genes periodo (*per1*, *per2* y *per3*), criptocromo (*cry1* y *cry2*), *clock*, *bmal1*, *CK1ε* y *Rev-Erbα* (Steven M. Reppert & Weaver, 2002). Estos genes se expresan de forma oscilatoria durante el transcurso del día, principalmente en el NSQ y la parastuberalis en la hipófisis, expresión funcionalmente importante para el mantenimiento del reloj circadiano (Hernández-Rosas & García, 2010).

Al situar el mecanismo molecular que controla el ritmo circadiano, en un periodo dentro de 24 horas, se pueden observar el siguiente patrón: al inicio del día, la transcripción de los genes *per1*, *per2*, *cry1* y *cry2* es activada por la unión de los heterodímeros formados por las proteínas CLOCK y BMAL1, a la región E-box de los promotores de cada gen. La activación de la transcripción forma el mRNA el cual se traducirá en las proteínas PER y CRY en el citoplasma de la célula (Darlington et al., 1998). El complejo CLOCK/BMAL1 también activa la transcripción del receptor nuclear Rev-Erbα, uniéndose al promotor del gen. En el núcleo, la proteína REV-ERBα reprime la síntesis de BMAL1. A medida que transcurre el día, disminuyendo la cantidad de proteína BMAL1 y aumenta la proteína PER en el citoplasma. Al inicio de la noche, dado que la cantidad de proteína PER es muy alta, se produce una retroalimentación negativa. Se forma un complejo entre los heterodímeros de las proteínas PER y CRY, el cual es fosforilado y ubiquitinizado por la proteína CK1ε para después ser

traslocados al núcleo. En éste se acumulan y se unen al complejo CLOCK/BMAL1, inhibiendo la transcripción de los genes *per1*, *per2* y *Rev-Erba*. Al disminuir la proteína REV-ERBA, la proteína ROR se une al promotor del gen *Bmal1* y activa su transcripción. En consecuencia, al final de la noche las concentraciones de BMAL1 aumentan y favorecen la formación de nuevos heterodímeros CLOCK/BMAL1 los cuales activarán nuevamente la transcripción de los genes *per1*, *per2*, *cry1* y *cry2*, reiniciando el ciclo (Hernández-Rosas & García, 2010; Kohsaka & Bass, 2007) (Figura 3).

Los ovinos han sido un gran modelo para el estudio de la expresión de los genes de reloj en mamíferos diurnos, facilitando las comparaciones con animales nocturnos. En esta especie se han logrado clonar los principales “genes CLOCK” de tejido hipotalámico y medir su expresión *in vitro*. Los resultados han sido consistentes, permitiendo observar una amplia conservación de los mecanismos transcripcionales y post-traduccionales en el reloj circadiano tanto de mamíferos diurnos como nocturnos (Dardente, Fustin, & Hazlerigg, 2009). Se ha logrado estimar los tiempos de máxima expresión diaria de los “genes reloj” en el núcleo supraquiasmático, observándose que *per1* alcanza su máxima expresión entre las 4 y 6 horas, *per2* entre las 9 y 12 horas, *per3* entre las 4 y 6 horas, *cry1* entre las 8 y 12 horas, *cry2* a las 12 horas y *bmal1* a las 18 horas (Steven M. Reppert & Weaver, 2001). Sin embargo, en algunas especies estacionales, como ovinos, se ha observado que la onda de expresión de los “genes reloj” también se ve afectada por el fotoperiodo. Se describe una elevada y extendida expresión durante los días largos, con el máximo para los genes *per1* y *per2* durante el día, de *cry1* y *cry2* a comienzos de la noche y de *bmal1* durante la noche, consistente con el modelo convencional (Andersson, Johnston, Messenger, Hazlerigg, & Lincoln, 2005; G. Lincoln, Messenger, Andersson, & Hazlerigg, 2002).

## CONCLUSIONES

Los ungulados son animales que están influenciados por el fotoperiodo, especialmente las especies que se encuentran en zonas del planeta de latitudes altas. Cuanto más se acercan a la zona ecuatorial, menor es la influencia de la luz sobre la fisiología y el comportamiento de los animales, generando menores cambios en respuesta a diferentes factores como la disponibilidad de alimento, la competencia o la depredación. El fotoperiodo les permite a los animales modular procesos y realizar cambios fisiológicos y conductuales, y generar respuestas adaptativas a los cambios medioambientales que se producen durante el año. Las oscilaciones constantes de la luz, reflejada en ritmos circadiano y circanuales, proporcionan valiosa información al organismo, que se trasmite a través de la retina y se transforma en el NSQ en melatonina, mensajero hormonal clave y central en la relación ambiente-animal. Las concentraciones de melatonina en el organismo presentan fluctuaciones diarias: concentraciones altas durante la fase de oscuridad y bajas durante la fase lumínica. Estas variaciones en las concentraciones hormonales influyen sobre el sistema endocrino y nervioso, evidenciándose cambios desde el nivel molecular, hasta en el conductual. El estudio sobre los cambios en los patrones conductuales, ritmos circadianos de melatonina y otras hormonas como el cortisol, además de la expresión de los genes del reloj, nos permiten acercarnos aún más a comprender la biología y la conducta de los ungulados en respuesta a cambios ambientales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alila-Johansson, A., Eriksson, L., Soveri, T., & Laakso, M.-L. (2003). Serum cortisol levels in goats exhibit seasonal but not daily rhythmicity. *Chronobiology international*, 20(1), 65-79.



- Alila-Johansson, A., Eriksson, L., Soveri, T., & Laakso, M. L. (2001). Seasonal variation in endogenous serum melatonin profiles in goats: a difference between spring and fall? *Journal of Biological Rhythms*, 16(3), 254-263.
- Andersson, H., Johnston, J. D., Messenger, S., Hazlerigg, D., & Lincoln, G. (2005). Photoperiod regulates clock gene rhythms in the ovine liver. *General and comparative endocrinology*, 142(3), 357-363.
- Asher, G. W. (2011). Reproductive cycles of deer. *Animal Reproduction Science*, 124(3), 170-175.
- Axelrod, J., Wurtman, R. J., & Snyder, S. H. (1965). Control of Hydroxyindole O-Methyltransferase Activity in the Rat Pineal Gland by Environmental Lighting. *The Journal of biological chemistry*, 240, 949-954.
- Barriga, C., Martín, M. I., Tabla, R., Ortega, E., & Rodríguez, A. B. (2001). Circadian rhythm of melatonin, corticosterone and phagocytosis: effect of stress. *Journal of pineal research*, 30(3), 180-187.
- Berger, A., Scheibe, K.-M., Eichhorn, K., Scheibe, A., & Streich, J. (1999). Diurnal and ultradian rhythms of behaviour in a mare group of Przewalski horse (*Equus ferus przewalskii*), measured through one year under semi-reserve conditions. *Applied Animal Behaviour Science*, 64(1), 1-17.
- Binkley, S., Hryshchychyn, M., & Reilly, K. (1979). N-acetyltransferase activity responds to environmental lighting in the eye as well as in the pineal gland.
- Bittman, E. L., Dempsey, R. J., & Karsch, F. J. (1983). Pineal Melatonin Secretion Drives the Reproductive Response to Daylength in the Ewe\*. *Endocrinology*, 113(6), 2276-2283.
- Bohák, Z., Szabo, F., Beckers, J. F., de Sousa, N. M., Kutasi, O., Nagy, K., et al. (2013). Monitoring the circadian rhythm of serum and salivary cortisol concentrations in the horse. *Domestic animal endocrinology*, 45(1), 38-42.
- Brown, B. W. (2000). A review on reproduction in South American camelids. *Animal Reproduction Science*, 58(3), 169-195.
- Carcangiu, V., Luridiana, S., Mura, M. C., Parmeggiani, A., Giannetto, C., Congiu, F., & Piccione, G. (2014). Melatonin circadian rhythm in three livestock species maintained in the same housed conditions. *Biological rhythm research*, 45(6), 909-914.
- Carcangiu, V., Giannetto, C., Luridiana, S., Fazio, F., Mura, M. C., Parmeggiani, A., & Piccione, G. (2015). Seasons induce changes in the daily rhythm of plasma melatonin in goats (*Capra hircus*). *Animal Biology*, 65(1), 13-20.
- Carrillo-Vico, A., Reiter, R. J., Lardone, P. J., Herrera, J. L., Fernández-Montesinos, R., Guerrero, J. M., et al. (2006). The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 7(5), 423.
- Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response 1. *Annu.Rev.Physiol.*, 67, 259-284.
- Chattoraj, A., Liu, T., Zhang, L. S., Huang, Z., & Borjigin, J. (2009). Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 10(4), 237-243.
- Chemineau, P., Daveau, A., Cognié, Y., Aumont, G., & Chesneau, D. (2004). Seasonal ovulatory activity exists in tropical Creole female goats and Black Belly ewes subjected to a temperate photoperiod. *BMC physiology*, 4(1), 1.
- Chemineau, P., Malpoux, B., Delgadillo, J. A., Guerin, Y., Ravault, J. P., Thimonier, J., et al. (1992). Control of sheep and goat reproduction: use of light and melatonin. *Animal Reproduction Science*, 30(1), 157-184.
- Correa, L. M., Urviola, A., & JI, J. R. (2015). Efecto de melatonina exógena en guanacos (*Lama guanicoe*) bajo un fotoperiodo de días largos. *Revista Investigaciones Altoandinas-Journal of High Andean Research*, 17(3).

- Crowell-Davis, S. L., Houpt, K. A., & Carnevale, J. (1985). Feeding and drinking behavior of mares and foals with free access to pasture and water. *Journal of animal science*, 60(4), 883-889.
- Dahl, G. E., & Thompson, I. M. (2011). Effects of Photoperiod on Domestic Animals. *Environmental Physiology of Livestock*, 229.
- Dardente, H., Fustin, J.-M., & Hazlerigg, D. G. (2009). Transcriptional feedback loops in the ovine circadian clock. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 153(4), 391-398.
- Darlington, T. K., Wager-Smith, K., Ceriani, M. F., Staknis, D., Gekakis, N., Steeves, T. D., et al. (1998). Closing the circadian loop: CLOCK-induced transcription of its own inhibitors per and tim. *Science (New York, N.Y.)*, 280(5369), 1599-1603.
- de Reviers, M.-M., Ravault, J.-P., Tillet, Y., & Pelletier, J. (1989). Melatonin binding sites in the sheep pars tuberalis. *Neuroscience letters*, 100(1-3), 89-93.
- Debono, M., Ghobadi, C., Rostami-Hodjegan, A., Huatan, H., Campbell, M. J., Newell-Price, J., et al. (2009). Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5), 1548-1554.
- DeVries, A. C., Glasper, E. R., & Detillion, C. E. (2003). Social modulation of stress responses. *Physiology & Behavior*, 79(3), 399-407.
- Dubocovich, M. L. (2007). Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep medicine*, 8, 34-42.
- Dubocovich, M. L., Rivera-Bermudez, M. A., Gerdin, M. J., & Masana, M. I. (2003). Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 8, d1093-1108.
- Dvorkin, A. M., & Cardinali, P. D. (2005). Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª. Editorial Médica Panamericana. México.
- El Allali, K., Achaaban, M. R., Vivien-Roels, B., Bothorel, B., Tligui, N. S., & Pevet, P. (2005). Seasonal variations in the nycthemeral rhythm of plasma melatonin in the camel (*Camelus dromedarius*). *Journal of pineal research*, 39(2), 121-128.
- Foster, D. L., & Jackson, L. M. (1994). Puberty in the sheep. *The physiology of reproduction*, 2, 411-451.
- Gilman, A. G. (1995). G proteins and regulation of adenylyl cyclase. *Bioscience reports*, 15(2), 65-97.
- Goldman, B. D. (2001). Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *Journal of Biological Rhythms*, 16(4), 283-301.
- Golombek, D. (2001). Cronobiología humana: en busca del tiempo perdido. *Ciencias(062)*.
- Gordon, J. G., & McAllister, I. K. (1970). The circadian rhythm of rumination. *The Journal of Agricultural Science*, 74(02), 291-297.
- Grubaugh, W., Sharp, D. C., Berglund, L. A., McDowell, K. J., Kilmer, D. M., Peck, L. S., et al. (1982). Effects of pinealectomy in Pony mares. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 32, 293-295.
- Guesdon, V., Malpaux, B., Delagrangé, P., Spedding, M., Cornilleau, F., Chesneau, D., et al. (2013). Rapid effects of melatonin on hormonal and behavioral stressful responses in ewes. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1426-1434.
- Hernández-Rosas, F., & García, J. S. (2010). Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *Archivos de Medicina*.
- Ibraheem, M., Galbraith, H., Scaife, J., & Ewen, S. (1994). Growth of secondary hair follicles of the Cashmere goat in vitro and their response to prolactin and melatonin. *Journal of anatomy*, 185 (Pt 1)(Pt 1), 135-142.
- Irvine, C. H. G., & Alexander, S. L. (1994). Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse. *Domestic animal endocrinology*, 11(2), 227-238.

- Janis, C. (1984). *Tragulids as living fossils Living fossils* (pp. 87-94): Springer.
- Jasnow, A. M., Huhman, K. L., Bartness, T. J., & Demas, G. E. (2000). Short-day increases in aggression are inversely related to circulating testosterone concentrations in male Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Hormones and behavior*, 38(2), 102-110.
- Kennaway, D. J., & Gilmore, T. A. (1984). Effects of melatonin implants in ewe lambs. *Journal of reproduction and fertility*, 70(1), 39-45.
- Kohsaka, A., & Bass, J. (2007). A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 4-11.
- Krieger, D. T., Allen, W., Rizzo, F., & Krieger, H. P. (1971). Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(2), 266-284.
- Levine, S. (1985). *A definition of stress? Animal stress* (pp. 51-69): Springer.
- Lincoln, G., Messenger, S., Andersson, H., & Hazlerigg, D. (2002). Temporal expression of seven clock genes in the suprachiasmatic nucleus and the pars tuberalis of the sheep: evidence for an internal coincidence timer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(21), 13890-13895.
- Lincoln, G. A. (1992). Photoperiod-pineal-hypothalamic relay in sheep. *Animal Reproduction Science*, 28(1), 203-217.
- Lucas, R. J., Freedman, M. S., Munoz, M., Garcia-Fernandez, J. M., & Foster, R. G. (1999). Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science (New York, N.Y.)*, 284(5413), 505-507.
- López Pérez, L. M., Zarco Quintero, L., & Boeta Acosta, A. M. (2010). Inducción de la actividad ovárica en yeguas criollas con un programa de fotoperiodo artificial en la latitud 19° 9'N. *Veterinaria México*, 41(2), 89-100.
- Maier, R. A. (2001). *Comportamiento animal: Un enfoque evolutivo y ecológico*.
- Malpoux, B., Migaud, M., Tricoire, H., & Chemineau, P. (2001). Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *Journal of Biological Rhythms*, 16(4), 336-347.
- Malpoux, B., Thiéry, J.-C., & Chemineau, P. (1999). Melatonin and the seasonal control of reproduction. *Reproduction Nutrition Development*, 39(3), 355-366.
- Malpoux, B., Viguie, C., Skinner, D. C., Thiery, J. C., Pelletier, J., & Chemineau, P. (1996). Seasonal breeding in sheep: Mechanism of action of melatonin. *Animal Reproduction Science*, 42(1), 109-117.
- Manca, M. E., Manunta, M. L., Spezzigu, A., Torres-Rovira, L., Gonzalez-Bulnes, A., Pasciu, V., ... & Naitana, S. (2014). Melatonin deprivation modifies follicular and corpus luteal growth dynamics in a sheep model. *Reproduction*, 147(6), 885-895.
- Masana, M. I., & Dubocovich, M. L. (2001). Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark. *Science's STKE : signal transduction knowledge environment*, 2001(107), pe39.
- Mazzucchelli, C., Pannacci, M., Nonno, R., Lucini, V., Fraschini, F., & Stankov, B. M. (1996). The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies. *Molecular Brain Research*, 39(1), 117-126.
- McMillen, I. C., Nowak, R., Walker, D. W., & Young, I. R. (1990). Maternal pinealectomy alters the daily pattern of fetal breathing in sheep. *The American Journal of Physiology*, 258(1 Pt 2), R284-287.
- Morgan, P. J., Webster, C. A., Mercer, J. G., Ross, A. W., Hazlerigg, D. G., MacLean, A., et al. (1996). The ovine pars tuberalis secretes a factor(s) that regulates gene expression in both lactotropic and nonlactotropic pituitary cells. *Endocrinology*, 137(9), 4018-4026.
- Nesse, R. M. (2000). Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 14-20.
- Nowak, R., Porter, R. H., Levy, F., Orgeur, P., & Schaal, B. (2000). Role of mother-young

- interactions in the survival of offspring in domestic mammals. *Reviews of reproduction*, 5(3), 153-163.
- O'Callaghan, D., Karsch, F. J., Boland, M. P., & Roche, J. F. (1991). What photoperiodic signal is provided by a continuous-release melatonin implant? *Biology of reproduction*, 45(6), 927-933.
- O'Connor, T. M., O'Halloran, D. J., & Shanahan, F. (2000). The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 93(6), 323-333.
- Panchal, M. T., Gujarati, M. L., & Kavani, F. S. (1995). Some of the reproductive traits in Kathi mares in Gujarat State. *Indian J. Anim. Reprod.*, 16(1).
- Prendergast, B. J., Zucker, I., & Nelson, R. J. (2009). Seasonal rhythms of mammalian behavioral neuroendocrinology. *Hormones, brain, and behavior*, 1, 507-538.
- Reiter, R. J., Tan, D.-X., & Maldonado, M. D. (2005). Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *Journal of pineal research*, 39(2), 215-216.
- Reiter, R. J., Tan, D.-x., Terron, M. P., Flores, L. J., & Czarnocki, Z. (2007). Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *ACTA BIOCHIMICA POLONICA-ENGLISH EDITION-*, 54(1), 1.
- Reppert, S. M. (1997). Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *Journal of Biological Rhythms*, 12(6), 528-531.
- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2001). Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Physiology*, 63(1), 647-676.
- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935-941.
- Riveros, J. L., Correa, L. M., & Schuler, G. (2017). Daylight effect on melatonin secretion in adult female guanacos (*Lama guanicoe*). *Reproduction in Domestic Animals*.
- Roche, J. F., Karsch, F. J., Foster, D. L., Takagi, S., & Dziuk, P. J. (1970). Effect of pinealectomy on estrus, ovulation and luteinizing hormone in ewes. *Biology of reproduction*, 2(2), 251-254.
- Romero, J. A., Zatz, M., Kebabian, J. W., & Axelrod, J. (1975). Circadian cycles in binding of 3H-alprenolol to  $\beta$ -adrenergic receptor sites in rat pineal.
- Ryder, M. L. (1960). A study of the coat of the Mouflon *Ovis musimon* with special reference to seasonal change. Paper presented at the Proceedings of the Zoological Society of London.
- Santiago-Moreno, J., Gómez-Brunet, A., González-Bulnes, A., Toledano-Díaz, A., Malpoux, B., & López-Sebastián, A. (2005). Differences in reproductive pattern between wild and domestic rams are not associated with inter-specific annual variations in plasma prolactin and melatonin concentrations. *Domestic animal endocrinology*, 28(4), 416-429.
- Santiago-Moreno, J., López-Sebastián, A., Del Campo, A., González-Bulnes, A., Picazo, R., & Gómez-Brunet, A. (2004). Effect of constant-release melatonin implants and prolonged exposure to a long day photoperiod on prolactin secretion and hair growth in mouflon (*Ovis gmelini musimon*). *Domestic animal endocrinology*, 26(4), 303-314.
- Setchell, B. P. (1992). Domestication and reproduction. *Animal Reproduction Science*, 28(1), 195-202.
- Silver, M. (1990). Prenatal maturation, the timing of birth and how it may be regulated in domestic animals. *Experimental physiology*, 75(3), 285-307.
- Simonneaux, V., & Ribelayga, C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological reviews*, 55(2), 325-395.

- Snyder, D. L., Cowan, R. L., Hagen, D. R., & Schanbacher, B. D. (1983). Effect of pinealectomy on seasonal changes in antler growth and concentrations of testosterone and prolactin in white-tailed deer. *Biology of reproduction*, 29(1), 63-71.
- Stanisiewski, E. P., Ames, N. K., Chapin, L. T., Blaze, C. A., & Tucker, H. A. (1988). Effect of pinealectomy on prolactin, testosterone and luteinizing hormone concentration in plasma of bull calves exposed to 8 or 16 hours of light per day. *Journal of animal science*, 66(2), 464-469.
- Stott, G. H. (1981). What is animal stress and how is it measured? *Journal of animal science*, 52(1), 150-153.
- Thun, R., Eggenberger, E., Zerobin, K., LÜScher, T., & Vetter, W. (1981). Twenty-four-hour secretory pattern of cortisol in the bull: evidence of episodic secretion and circadian rhythm. *Endocrinology*, 109(6), 2208-2212.
- Uno, H., & Kaji, K. (2000). Seasonal movements of female sika deer in eastern Hokkaido, Japan. *Mammal Study*, 25(1), 49-57.
- Walton, J. C., Weil, Z. M., & Nelson, R. J. (2011). Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. *Frontiers in neuroendocrinology*, 32(3), 303-319.
- Weems, P. W., Goodman, R. L., & Lehman, M. N. (2015). Neural mechanisms controlling seasonal reproduction: principles derived from the sheep model and its comparison with hamsters. *Frontiers in neuroendocrinology*, 37, 43-51.
- Woodfill, C. J., Wayne, N. L., Moenter, S. M., & Karsch, F. J. (1994). Photoperiodic synchronization of a circannual reproductive rhythm in sheep: identification of season-specific time cues. *Biology of reproduction*, 50(4), 965-976.
- Yu, H.-S., & Reiter, R. J. (1992). *Melatonin: biosynthesis, physiological effects, and clinical applications*: CRC Press.
- Zarazaga, L. A., Chemineau, P., Malpoux, B., & Forcada, F. (2000). La melatonina: síntesis, ritmo de secreción y catabolismo. *Ovis*(71), 25-35.
- Zemdegs, I. Z., McMillen, I. C., Walker, W., Thorburn, G. D., & Nowak, R. (1988). Diurnal Rhythms in Plasma Melatonin Concentrations in the Fetal Sheep and Pregnant Ewe during Late Gestation\*. *Endocrinology*, 123(1), 284-289.
- Zerbe, P., Clauss, M., Codron, D., Bingaman Lackey, L., Rensch, E., Streich, J. W., et al. (2012). Reproductive seasonality in captive wild ruminants: implications for biogeographical adaptation, photoperiodic control, and life history. *Biological Reviews*, 87(4), 965-990.
- Zhdanova, I. V., Cantor, M. L., Leclair, O. U., Kartashov, A. I., & Wurtman, R. J. (1998). Behavioral effects of melatonin treatment in non-human primates. *Sleep research online : SRO*, 1(3), 114-118.

