1,　　　1,　　　　2
(1.　　　　　　　　　　　　　　, 　　　　100875;2.　　　　　　　　　　　　, 　　　100080)

:　　　　　　　　　　　　,　　　　　　　　　　。　　　　,

　　－　－　　　　　　。　　　　,

。　　　(　　　　　　),、　　　　　　(　　　),

:　;　　　;　;　　;

Melatonin and seasonal reproduction in sheep

SHI Qiong[1], SUN Ru-Yong[1], ZHANG Chong-Li[2]　　(1. *School of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing* 100875, *China*;2. *Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100080, *China*)

Abstract:Sheep, beginning its breeding season in the autumn , is considered to be a short-day breeder. It is generally postulated that the pineal hormone melatonin synchronizes ovine reproductive cycle with environmental photoperiod through neuroendocrine changes in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. A lot of recent studies demonstrated that melatonin receptor was involved in the photoperiodism. This paper, based on the research progress in ecology, neuroendocrinology and molecular biology, reviews the regulative effect and mechanism of melatonin in the natural seasonal reproduction of sheep.
Key words:sheep;seasonal reproduction;melatonin;melatonin receptor;photoperiod

　　　　　　　,　　　　　　　　　　　　,　　　　　、

　　　　　　　　　。　　　　　,　　　　　　(Melatonin)　　　　　　　　　　,

　　　[1,2]。

　　－　－　　　　　[3]。　　　　,　　　　　　　　,

　　　　　,　　　　　　　　　　　　　,

　　　[4,5]。　　　　　　(　　　　　　)、

(　　　　)　　　,　　　、　　　　　　　　　　　　,

　　　　　　,　　　　　　　　　。

1

　　　　　　　,　　　"　　　" "　　　"　。

　　　,　　　　　　。　　　,

　　"　　　　　"[6](Short-day breeder)。　　　　,

　　[7,8]。　　　　、　　　　　　　　　　　　　　,

。

1.1

Woodfill [9] ，   。O'Callaghan [10]

，   。Sweeney [7]

，   ，   。

，   [11]，

。

，   (   )   ，

(Photorefractoriness)   [12,13]。   ，   ，

(   )   ，   [14]。

(   )   [9]。Malpaux   Karsch[15]   ，

，   。   ，

，   ，

[8]。

1.2

，   。 $25\sim35$ (   )   。

。Yellon   Foster[16]   ，

(   )   。Foster [17]   ，

$18\sim23$ ，   30   。

2

，   ，

(LHRH   β-   )-   (FSH/LH)-   (   )   。

，   N-   -5-   ，   ，

。   ，   -   ，   ，

，   [18,19]。   。

[20]。

2.1

Lincoln   Maeda[21]、Malpaux   [22]   ，   (Mediobasal hypothala-

mus，MBH)   。   MBH，

(Follicle-stimulating hormone，FSH)   β-   [23]，   (Luteinizing

hormone，LH)   [22]。

，   (Luteinizing hormone-releasing hormone，LHRH)

，   。   LH   ，LHRH

，   LHRH   [24]。LHRH   ，   ，

GtH(，Gonadotropin)   ，   ，   GtH

[25]。   ，β-   LH   。   LH   [26]：   ，

β-   ，   LHRH   ，   LHRH   ；   ，   β

，   ，   LHRH   ；LHRH

LH   。

2.2

Hileman   [27]   。   ，

。   ，Lincoln[28]   ，   (Pars tuber-

alis，PT)   FSH   PRL(Prolactin，   )   。   ，

PT 。Lincoln Clarke[29] HPD(Hypothalamo-pituitary dis-connection,) ( ) PRL 。1996 ，Lincoln " "[30] ， GtH ， PRL 。 ， ， PRL [31]。 PRL ， - 。 [32]， ， PRL [33]， PRL [34]。 ， ， PRL ； ， PRL [35]。 (HPD)， [36]， ，HPD PRL 。Houghton [37] PRL 。

2.3

， 。 ， 。 6 ， 2～2.5mm( ) ， GtH ， [38]。 2mm[39] 2.5mm[38] ， ， GtH 。 ， LHRH [40]。 ， LHRH 。 ， ， LHRH ， LHRH [41]； ， LHRH [42]。Kalra[43] ， LHRH LH 。Sannella Petersen[44] ， LHRH ， LHRH LH 。 ， LHRH ， LH [45]。 ， ，LHRH ， LH [23]； LH ， ， LHRH ， LH [42]。

3 ( )

， (、 、) ， 。 ， G- [5]。

3.1

， MEL_1 MEL_2 。 ，MEL_1 Mel_{1a},Mel_{1b},MEL_{1c} 3 。 Mel_{1a} Mel_{1b} 。 PT ， Mel_{1a} [5]， Mel_{1b} ，Reppert [5] 。 ， MEL_{1c} mRNA 。 3 [5,46]； ， (>8kb) 。 3 ， [47]。

3.2

， (Suprachiasmatic nucleus,SCN) LHRH 。 SCN [48,49]。Lincoln Clarke[29] ，PT ( ) ， 。Helliwell [50] (、 、 、 、 、) ， 、 、 、 、

。　　　30d　，　　　　　　　　　　　　　　　　[51]，

[50]，　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　。

，　　　　　　　　　　。

，　　　　　　　　　　　　　　　　　，

。　　　　　　　　，　　　Z　　β　　　　　　　　　，　　　　　　，　　　[52]。

，　　　　　　　　　　　。

3.3

，

。　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　：

，　　　　　　　　　，

，　　　　　　；　　，　　　　　　　　　　，　　　　　　[53]。

Piketty　　Pelletier[54]　　　　　　　　　　/　　　　　　　　　，

，　　　　　，　　　　　；

(Kd　)　　　　　。Barrett　[55]　，　　　　　　PT　　　Mel$_{1a}$mRNA

，　　　　cAMP　[56]　。　，　　　　Mel$_{1a}$mRNA　[55]，

，　　　　　　。　　　，

、　　(　　　　)、　　　　[53]

PT　　，　　　　　　　　^{125}I-MEL　　　[57,58]，

Morgan　[58]　　，　　　　　　，PT　　(　　　)。　，

。　，　　，　　，　　　　。

4

，　　　　　，　　　　，

，　　　　　，　　　，

，　　　；　　　　－　　－　　　，

；　　　　　　，　　　　。　　，

。

，　　　　　　。

［1］　Reiter R J，Pineal melatonin：cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr. Rev.* ，1991，**12**(2)：151～180.

［2］　Olcese J. The mammalian pineal gland and reproduction. *Adv. Exp. Med. Biol.* ，1995，**377**：1～14.

［3］　Lincoln G A. Photoperiod-pineal-hypothalamic relay in sheep，*Anim. Reprod. Sci.* ，1992，**28**：203～217.

［4］　Stankov B，*et al*. Melatonin binding sites in the central nervous system. *Brain Res. Rev.* ，1991，**16**(3)：245～256.

［5］　Reppert S M and Weaver D R. Melatonin madness. *Cell*，1995，**83**：1059～1062.

［6］　　　　．　　　　　　(　)，　：　　　　　　．1992. 81～88.

［7］　Sweeney T，*et al*. Influence of previous photoperiodic exposure on the reproductive response to a specific photoperiod signal in ewes. *Bilo. Reprod.* ，1997，**56**：916～920.

［8］　Sweeney T，*et al*. Variation in the ability of a long day followed by a short day photoperiod signal to initiate reproductive activity in ewes at different times of the year. *J. Reprod. Fertil.* ，1997，**109**：121～127.

［9］　Woodfill C J I，*et al*. Photoperiodic synchronization of a circannual reproductive rhythm in sheep：identification of season-specific time cues. *Biol. Reprod.* ，1994，**50**：965～976.

［10］　O'callghan D，*et al*. Variation in the timing of the reproductive season among breeds of sheep in relation to differ-

ences in photoperiodic synchronization of an endogenous rhythm. *J. Reprod. Fertil.* ,1992,**96**:443~452.

[11] Jansen H T and Jackson G L. Circannual rhythms in ewes:patterns of ovarian cycles and prolactin secretion under two different constant photoperiods. *Biol. Reprod*,1993,**49**:627~634.

[12] Robinson J E,et al. Refractoriness to inhibitory day lengths initiates the breeding season of the suffolk wew. *Biol. Reprod.* ,1985,**32**:1024~1030.

[13] Malpaux B,et al. Regulation of the onset of the breeding season of the ewe:importance of long days and of an endogenous reproductive rhythm. *J. Endocrinol.* ,1989,**122**:269~278.

[14] Robinson J E and Karsch F J. Refractoriness to inductive day length terminates the breeding season of the suffolk ewe. *Biol. Reprod.* ,1984,**31**:656~663.

[15] Malpaux B and Karsch F J. A role for short days in sustaining seasonal reproductive activity in the ewe. *J. Reprod. Fertil.* ,1990,**90**:555~562.

[16] Yellon S M and Foster D L. Alternate photoperiods time puberty in the female lamb. *Endocrinology*,1985,**116**:2090~2097.

[17] Foster D L,et al. Timing of puberty by photoperiod. *Reprod. Nutr. Dev.* ,1988,**28**:349~364.

[18] Malpaux B,et al. Seasonal breeding in sheep:mechanism of action of melatonin. *Anim. Reprod. Sci.* ,1996,**42**:109~117.

[19] Lincoln G A and Clarke I J. Refractoriness to a static melatonin signal develops in the pituitary gland for the control of prolactin secretion in the ram. *Biol. Reprod.* ,1997.**57**:460~467.

[20] Staples L D,et al. The influence of exogenous melatonin on the seasonal patterns of ovulation and oestrus in sheep. *Anim. Reprod. Sci.* ,1992,**30**:185~223.

[21] Lincoln G A and Maeda K I. Reproductive effects of placing micro-implants of melatonin in the mediobasal hypothalamus and preoptic area in rams. *J. Endocrinol.* ,1992,**132**:201~215.

[22] Malpaux B,et al. Short-day effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in the ewe:evidence for central sites of action in the mediobasal hypothalamus. *Biol. Reprod.* ,1993,**48**:752~760.

[23] Lincoln G A and Maeda K I. Effects of placing micro-implants of melatonin in the mediobasal hypothalamus and preoptic area on the secretion of prolactin and β-endorphin in rams. *J. Endocrinol.* ,1992,**134**:437~448.

[24] Moenter S M,et al. Pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leading to ovulation in the ewe:existence of a preovulatory GnRH surge. *Endocrinology*,1991,**129**:1175~1182.

[25] Karsch F J,et al. Gonadotropin-releasing hormone requirements for ovulation. *Biol. Reprod.* ,1997,**56**:303~309.

[26] Domanski E,et al. Release of luteinizing hormone-releasing hormone,β-endorphin and noradrenaline by the nucleus in fundibularis/median eminence during periovulatory period in sheep. *Neuroendocrinology*,1991,**54**:151~158.

[27] Hileman S M,et al. Effect of anterior hypothalamic area lesions on photoperiod-induced shifts in reproductive activity of the ewe. *Endocrinology*,1994,**135**:1816~1823.

[28] Lincoln G A. Effects of placing micro-implants of melatonin in the pars tuberalis. pars distalis and the lateral septum of the forebrain on the secretion of FSH and prolactin,and testicular size in rams. *J. Endocrinol.* ,1994,**142**:267~276.

[29] Lincoln G A and Clarke I J. Photoperiodically-induced cycles in the secretion of prolactin in hypothalamo-pituitary disconnected rams:evidence for translation of the melatonin signal in the pituitary gland. *J. Neuroendocrinol.* ,1994,**6**:251~260.

[30] Lincoln G A. Melatomin regulation of gonadotropin and prolactin secretion in the ram:the dual site hypothesis. *Acta Neurobiol. Exp.* ,1996,**56**:8446.

[31] Houghton D C,et al. Response of prolactin to different photoperiods after surgical disconnection of the hypothalamus and pituitary in sheep fetuses. *J. Reprod. Fertil.* ,1995,**104**:199~206.

[32] Zemdegs I Z,et al. Diurnal rhythms in plasma melatonin concentrations in the fetal sheep and pregnant ewe during late gestation. *Endocrinology*,1988,**123**:284~289.

[33] McMillen I C,et al. A daily prolactin rhythm persists in the ewe,foetus and newborn lamb after natemal pinealectomy in late gestation. *J. Neuroendocrinol.* ,1991,**3**:369~374.

[34] Bassett J M,et al. Effects of altered photoperiod or maternal melatonin administration on plasma prolactin concentrations in fetal lambs. *J. Endocrinol.* ,1989, **122**:633~643.

[35] Ebling F J P,et al. Prenatal photoperiod influences neonatal prolactin secretion in the sheep. *Endocrinology*,1989,**125**:384~391.

[36] Antolovich G C,et al. Hypothalamo-pituitary disconnection in the fetal sheep. *Neuroendocrinology*,1990,**51**:1~

10.

［37］　Houghton D C，et al. Photoperiodic history and hypothalamic control of prolactin secretion before birth. *Endocrinology*，1997，**138**：1506～1511.

［38］　Souza C J H，et al. Follicular dynamics and ovarian steroid secretion in sheep during the follicular and early luteal phases of the estrous cycle. *Biol. Reprod.* ，1997，**56**：483～488.

［39］　Eckery D C，et al. Localization and quantification of binding sites for follicle-stimulation hormone，luteinizing hormone，growth hormone，and insulin-like growth factor I is sheep ovarian follicles. *Biol. Reprod.* ，1997，**57**：507～513.

［40］　Petersen S L，et al. Effects of estrogen and progesterone on luteinizing hormone-releasing hormone messenger ribormcleic acid levels：consideration of temporal and neuroanatomical variables. *Endocrinology*，1995，**136**：3604～3610.

［41］　Evans N P，et al. Central regulation of pulsatile gonadotropin-releasing hormone(GnRH)secretion by estradiol during the period leading to the preovulatory surge in the ewe. *Endocrinology*，1994，**134**：1806～1811.

［42］　Moenter S M，et al. The estradiol-induced surge of gonadotropin-releasing hormone in the ewe. *Endocrinology*，1990，**127**：1375～1384.

［43］　Kalra S P. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge. *Endocr. Rev.* ，1993，**14**：507～538.

［44］　Sannella M I and Petersen S L. Dual label in situ hybridization studies provide evidence that luteinizing hormone-releasing hormone neruons do not synthesize messenger ribonucleic acid for μ，κ or δ opiate receptors. *Endocrinology*，1997，**138**：1667～1672.

［45］　Kasa-Vubu J Z，et al. Progesterone blocks the estradiol-induced gonadotropin discharge in the ewe by inhibiting the surge of gonadotroping-releasing hormone. *Endocrinology*，1992，**131**：208～212.

［46］　Reppert S M，et al. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*，1994，**13**：1177～1185.

［47］　Pickering H，et al. Analogues of diverse structure are unable to differentiate native melatonin receptors in the chicken retina，sheep pars tuberalis and *Xenopus melanophores*. *British J . Pharmacol.* ，1996，**119**(2)：379～387.

［48］　Bittman E L and Weaver D R. The distribution of melatonin binding sites in neuroendocrine tissues of the ewe. *Biol. Reprod.* ，1990，**43**：986～993.

［49］　Helliwell R J A and Williams L M. Melatonin binding sites in the ovine brain and pituitary：characterization during the oestrus cycle，*J. Neuroendocrinol.* ，1992，**4**：287～294.

［50］　Helliwell R J A，et al. Autoradiographic anomaly in ^{125}I-melatonin binding revealed in ovine adrenal. *Mol. Cell. Endocrinol.* ，1994，**104**：95～102.

［51］　Helliwell R J A and williarns L M. The development of melatonin-binding sites in the ovine fetus. *J. Endocrinol.* ，1994，**142**：475～484.

［52］　Becker-Andre M，et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates orphan of the nuclear receptor superfamily. *J. Biol. Chem.* ，1994，**269**(46)：28531～28534.

［53］　Morgan P J，et al. Melatonin receptors ：localization ，molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem. Int.* ，1994，**24**：101～146.

［54］　Piketty V and Pelletier J. Melatonin receptors in the lamb pars tuberalis/median eminence throughout the day. *Neuroendocrinology*，1993，**58**：359～365.

［55］　Barrett P，et al. Regulation of the Mel la melatonin receptor mRNA and protein levels in the ovine pars tuberalis：evidence for a cyclic adenosine $3'$，$5'$-monophosphate-independent Mel la receptor coupling and an autoregulatory mechanism of expression. *Mol. Endocrinol.* ，1996，**10**(7)：892～902.

［56］　Morgan P J，et al. Melatonin inhibits cyclic AMP production in cultured ovine pars tuberalis cell. *J. Mol. Endocrinol.* ，1989，**3**：R5～R8.

［57］　Hazlerigg D G，et al. Prolonged exposure to melatonin leads to time-dependent sensitization of adenylate cyclase and down-regulates melatonin receptors in pars tuberalis cells of ovine pituitary. *Endocrinology*，1993，**132**：285～292.

［58］　Morgan P J，et al. Melatonin：hormonal signal to cell response. In：*Melatonin and The Pineal Gland：From Basic Science to Clinical Application*. Touitou Y，Arendt J and Pevet P. eds. Amsterdam：Excerpta Medica，1993，61～68.