

## **Rola fotoperiodu i melatoniny w kontroli rozrodu sezonowego ssaków**

**Izabela Szpręgiel<sup>#</sup>, Danuta Wrońska**

Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie,  
Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków;

### **STRESZCZENIE**

Melatonina wydzielana przez komórki szyszynki jest hormonem, którego biosynteza jest koordynowana przez neurony nadrzędnego zegara biologicznego zlokalizowane w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN), których cechą charakterystyczną jest generowanie 24-godzinne go rytmu. U wielu gatunków ssaków fluktuacje wydzielania melatoniny wpływają na funkcje rozrodcze m.in. poprzez regulacje częstotliwości i wielkości pulsacyjnego wydzielania hormonów podwzgórzowych i gonadotropowych. Rozmnażanie sezonowe jest powszechną strategią adaptacyjną wśród ssaków, która pozwala na rozmnażanie w okresach roku, w których jest to najbardziej korzystne dla późniejszego przeżycia i wzrostu potomstwa. Tego typu rozród charakterystyczny jest u owiec, zwierząt o zimowej aktywności rozrodczej i chomików o letniej aktywności rozrodczej. U tych zwierząt synteza melatoniny regulowana jest w dużej mierze przez fotoperiod, który pośrednio wpływa na okres aktywności lub bierności rozrodczej. Celem niniejszej pracy było zebranie dostępnej wiedzy dotyczącej melatoniny jako kluczowego elementu kontrolującego rozród o charakterze sezonowym. W pracy przedstawiono ogólny kształt rytmu okołodobowego oraz neuroendokrynnego mechanizmu regulującego rozrodczość zwierząt w zależności od zmiennego fotoperiodu. Zebrane wyniki sugerują udział melatoniny, Kisspeptynu, gonadoliberyny (GnRH), hormonów płciowych a także hormonów tarczycy w regulowaniu sezonowego rozmnażania u ssaków.

**SŁOWA KLUCZOWE:** melatonina, fotoperiod, rozród sezonowy, owce, chomiki

### **WSTĘP**

Szyszynka od zawsze przyciągała uwagę ludzi, pragnących zgłębić naturę ludzkiego ciała. Zainteresowanie budził m.in. fakt, iż jest to jedyny pojedynczy organ obecny w mózgu. Pozostałe obszary mózgu mają bowiem swój odpowiednik prawy oraz lewy. Ze względu na unikalną lokalizację - położona jest bowiem głęboko w centralnej części mózgu - pozostawała w pewien sposób anatomiczną

---

<sup>#</sup>Autor korespondencyjny e-mail: [izabela.szpręgiel.urk@gmail.pl](mailto:izabela.szpręgiel.urk@gmail.pl)

Wpłynęło do redakcji: 05.11.2020

Otrzymano po recenzjach: 15.11.2020

Przyjęto do druku: 25.11.2020

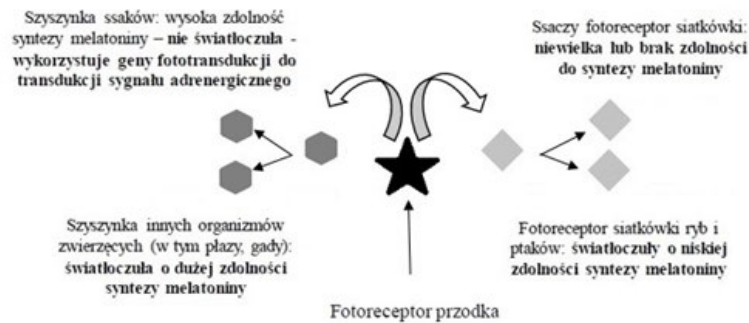
Opublikowane online: 30.12.2020

ciekawostką przez niemal dwa tysiąclecia (Klein 2006; Santoro i in., 2009; Lopez-Munoz i in., 2011; Lopez-Munoz i in., 2012; Berhouma 2013). Dopiero w drugiej połowie XX wieku nastąpiły postępy w zrozumieniu fizjologicznej roli szyszynki. Do tego czasu wielu naukowców nie przywiązywało do niej większej wagi, twierdząc że funkcjonalnie nie spełnia istotnej roli w organizmie. Traktowano ją jako relikty procesu ewolucji, uważając za mózgowy odpowiednik wyrostka robaczkowego (Lopez-Munoz i in., 2011; Halberg i in., 2012; Lopez-Munoz i in., 2012; Berhouma 2013).

Dla wyjaśnienia znaczenia szyszynki przełomowy okazał się rok 1958, w którym Lerner i współpracownicy wyizolowali melatoninę, hormon, będący produktem wydzielniczym tego gruczołu (Lerner i in., 1958). Odkrycie to doprowadziło do stwierdzenia, że szyszynka jest organem endokrynnym (Lerner i in., 1958; Santoro i in., 2009; Patel i in., 2020). Melatonina wydzielana przez komórki szyszynki – pinealocyty, jest małą i wysoce lipofilową cząsteczką, która szybko dyfunduje przez błony i do krwiobiegu (Amaral i Cipolla-Neto 2018; Cipolla-Neto i Amaral 2018; Patel i in., 2020). Syntetyzowana jest z tryptofanu w wieloetapowym procesie, w którym jednym z produktów pośrednich jest serotonina. Etapy biosyntezy melatoniny są obecnie szczegółowo poznane, znane są również katalizujące je enzymy. Do jednego z najlepiej opisanych enzymów należy arylo-alkilamino-N-acetylotransferaza serotoninowa (AA-NAT) (Sapède i Cau 2013; Falcon i in., 2014; Patel i in., 2020). Najważniejszym elementem koordynującym biosyntezę melatoniny są neurony nadkrzyżowaniowe jądra nadkrzyżowaniowego podwzgórza (SCN), których cechą charakterystyczną jest generowanie 24-godzinnego rytmu. To właśnie na jego postawie kształtowany jest nocny wzór produkcji i wydzielania melatoniny (Sapède i Cau 2013; Falcon i in., 2014; Vasantha 2016; Tordjman i in. 2017). Wysoki w nocy i niski w ciągu dnia. Szyszynka poprzez zdolność do syntezy melatoniny odgrywa rolę funkcjonalnego przekaźnika neuroendokrynnego. Bierze ona bowiem udział w konwersji sygnału wzrokowego (światłnego) na sygnał hormonalny, który odbierany jest przez tkanki zawierające specyficzne receptory dla melatoniny. Takie receptory posiada m.in. przysadka mózgowa. U wielu gatunków ssaków fluktuacje wydzielania melatoniny wpływają na funkcje rozrodcze. Melatonina reguluje częstotliwość i wielkość pulsacyjnego wydzielania hormonów podwzgórzowych i gonadotropowych hormonów przysadki regulujących rozród (Ebling 2010; Dardente 2012; Klein 2015; Dardente i in., 2016; Helfer i in., 2019).

#### **Aspekt ewolucyjny**

Pogląd dotyczący ewolucji szyszynki wyraża przekonanie, że wyewoluowała ona z prymitywnego fotodetektoru będącego również przodkiem fotoreceptorów siatkówki, co miało miejsce około 500 milionów lat temu w okresie kambryjskim (Klein 2006; Halberg i in., 2012; Falcon i in., 2014). Teoria ta opiera się na anatomicznym, biochemicznym oraz funkcjonalnym podobieństwie obu typów komórek (Halberg i in., 2012; Falcon i in., 2014). W dalszych etapach nastąpiła niezależna ewolucja fotodetektorowych pinealocytów i fotodetektorów siatkówki. Szyszynka u ssaków zatraciła zdolność fotodetekcji, natomiast zyskała zdolność do nocnej syntezy melatoniny (Oksche 1965; Sapède i Cau 2013). Melatonina stała się tym samym tzw. hormonem ciemności, którego wzrost jest równoznaczny z nadejściem nocy. Zarys przebiegu procesu ewolucji został przedstawiony na Ryc. 1 (Klein 2015).

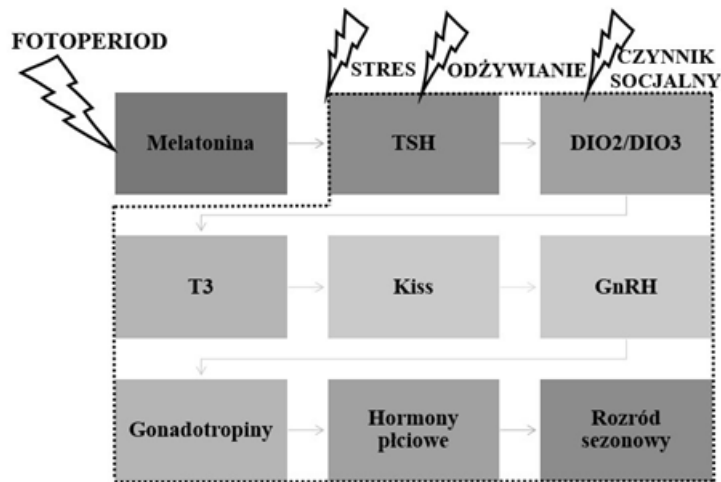


Ryc. 1 Przebieg procesu ewolucji komórek fotoreceptorowych oraz pinealocytów u organizmów zwierzęcych. Opracowano na podstawie Klein 2015.

### Neuroendokryne podłoże rozrodu sezonowego

Melatonina, której wydzielanie u zwierząt o rozrodzie sezonowym jest regulowane przez fotoperiod, koordynuje produkcję tyreotropiny (ang. thyroid-stimulating hormone, TSH) w części guzowatej przysadki mózgowej (ang. pars tuberalis, PT) (Yoshimura 2010; 2013). Badania przeprowadzone na owcach wykazały, że proces ten kontrolowany jest przez lokalny zegar biologiczny oraz czynniki transkrypcyjne: TEF (ang. thyrotroph embryonic factor), SIX1 (ang. SIX homeobox 1), EYA3 (ang. eyes absent homolog 3) (Dardente i in., 2016). Tyreotropina produkowana przez komórki części guzowatej przysadki ulega specyficznej glikozylacji, co zapobiega jej działaniu na tarczycę. Hormon ten działa natomiast parakrynowo, wiążąc się z receptorami w komórkach wyściółki (tanycytach) w środkowo – podstawnej części podwzgórza (MBH) (Dardente 2012; Helfer i in., 2019). Podczas długich letnich dni podwyższony poziom TSH zwiększa ekspresję dejodynazy typu II (ang. iodothyronine deiodinase 2, DIO2) w tanycytach działając poprzez szlak sygnałowy cAMP (ang. cyclic adenosine monophosphate) / P-CREB (ang. cAMP response element-binding protein) oraz szlak kinaz aktywowanych mitogenami. Jednocześnie transkrypcja dejodynazy typu III (ang. iodothyronine deiodinase 3, DIO3) jest hamowana jednak mechanizmy, przez które TSH wpływa na ekspresję *DIO3* pozostają dotąd niewyjaśnione. DIO2 przekształca mniej aktywną tyroksynę (T4) w aktywną trójiodotyroninę (T3), natomiast DIO3 degraduje zarówno T4, jak i T3 do nieaktywnych metabolitów. Prowadzi to do przejściowego wzrostu poziomu T3 w obrębie MBH w okresie wydłużających się dni (Sáenz de Miera i in., 2013). Skracanie długości dnia prowadzi zaś do przeciwnej odpowiedzi – poziom T3 obniża się. Mechanizmy molekularne dalszych procesów nie są w pełni poznane, ale geny kodujące neuropeptydy RFRP3 (ang. RF-amide-related peptide-3) i kisspeptyna (*KISS1*) wydają się być kluczowymi genami docelowym dla działania T3 w podwzgórzu (Dardente 2012; Sáenz de Miera i in., 2013; Weems i in., 2015; Dardente i in., 2016; Vasantha 2016). Przypuszcza się, że kisspeptyna odgrywa centralną rolę w aktywacji i dezaktywacji osi podwzgórze-przysadka-gonady, będąc silnym czynnikiem pobudzającym wydzielanie GnRH (Lehman i in., 2020). U chomików i owiec gen *KISS1* wykazuje wyższą ekspresję w okresie rozrodczym w porównaniu do pozostałej części roku (Moore i in., 2019). Z kolei RFRP3

jest neuropeptydem, który w zależności od gatunku, płci i warunków eksperymentalnych wywiera ujemny lub dodatni wpływ na GnRH. Dowiedziono, że RFRP3 wykazuje najwyższą ekspresję w czasie długiego fotoperiodu zarówno u chomików jak i owiec. Podsumowując, sezonowe zmiany w ekspresji KISS1 i RFRP3 wynikają z regulowanych przez melatoninę, sezonowych zmian produkcji wydzielania T3. Przedstawiony mechanizm łączy zatem działanie melatoniny i hormonów tarczycy w kontroli funkcji rozrodczych przez fotoperiod. Zmiana stężenia hormonów tarczycy ma również bezpośredni wpływ na plastyczność ośrodkowego układu nerwowego. Inne czynniki, takie jak: interakcje społeczne, wskaźniki żywieniowe lub stres również wpływają na oś podwzgórze-przysadka-gonady, działając bezpośrednio na wydzielanie T3 lub poprzez kontrole ekspresji *KISS1* i *RFRP3*. Schemat ilustrujący, w jaki sposób egzogenne sygnały wpływają na neuroendokryne mechanizmy regulujące rozród sezonowy u owiec przedstawiono na Rycinie 2 (Dardente 2012; Dardente i in., 2016; Vasantha 2016; Moore i in., 2019).



**Ryc. 2** Czynniki neuroendokrynnego mechanizmu regulacji sezonowości rozrodu u ssaków. Opracowano na podstawie Dardente i in., 2016.

#### Gatunki o rozrodzie sezonowym

Większość gatunków zwierząt żyjących w strefie umiarkowanej przechodzi fizjologiczną adaptację do sezonowych zmian środowiskowych, poprzez reakcję na zmiany długości dnia w ciągu roku. Zjawisko to nazywane jest fotoperiodyzmem i warunkuje istnienie sezonu rozrodczego naprzemiennie z okresami nieczynności lub obniżonej czynności gonad (Yoshimura 2010; 2013; Dardente 2012;). U ssaków, w związku z różną długością ciąży poszczególne gatunki wykazują aktywność rozrodczą w różnych porach roku. Efekt ten można symulować w laboratorium poprzez manipulowanie długością fotoperiodu. W zależności od tego w jaki sposób fotoperiod wpływa na funkcje rozrodcze, wyróżnia się gatunki zwierząt dnia długiego i dnia krótkiego (Reiter 1975; Ebling 2010; Sáenz de Miera i in., 2013; Dardente 2012; Weems i in., 2015; Dardente i in., 2016; Vasantha 2016; Amaral i Cipolla-Neto 2018; Helfer i in., 2019). Owce i chomiki to dwa modele eksperymentalne, które przyczyniły się do lepszego zrozumienia endogennych rytmów, które są podstawowymi mechanizmami rządzącymi sezonową reprodukcją (Walton i in., 2005).

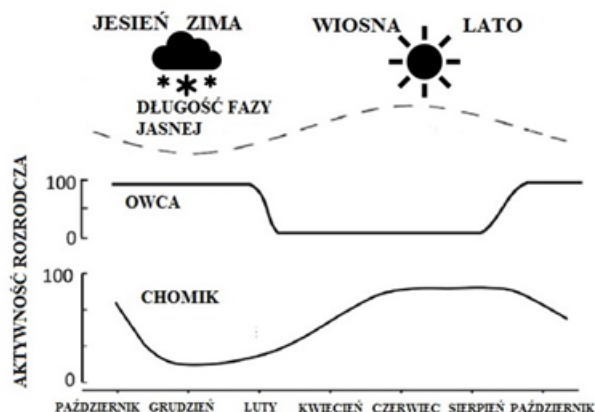
#### **Zwierzęta dnia długiego**

Zwierzęta dnia długiego rozmnażają się wiosną i latem (w czasie długiego fotoperiodu). Ten typ aktywności rozrodczej charakterystyczny jest dla większości dzikożyjących gryzoni, w tym chomików i normicy rudej (Reiter 1975; Dardente 2012; Sáenz de Miera i in., 2013; Weems i in., 2015; Vasantha 2016). W okresie długiego dnia szyszynka staje się mniej aktywna i w ten sposób znacznie zmniejsza się wydzielanie melatoniny, która ma u tych zwierząt działanie antygonadotropowe (Dardente 2012). A zatem, gdy w wyniku wydłużania się fotoperiodu, hamujący wpływ melatoniny na podwzgórze zostaje usunięty, wydzielana jest gonadoliberyna (GnRH) z podwzgórza i gonadotropiny z przysadki, aktywujące procesy rozrodcze. Dzięki temu zwierzęta długiego fotoperiodu są płodne wiosną i latem, natomiast nieaktywne rozrodczo jesienią i zimą. Ten schemat aktywności rozrodczej prawdopodobnie wynika z ewolucyjnego dostosowania, promującego rozmnażanie się gatunków charakteryzujących się krótką ciążą w czasie, gdy warunki środowiskowe są sprzyjające (Dardente 2012; Weems i in., 2015; Dardente i in., 2016; Vasantha 2016).

#### **Zwierzęta dnia krótkiego**

Inny typ stanowią zwierzęta dnia krótkiego rozmnażające się jesienią i zimą (czyli podczas krótkiego dnia) do których zalicza się m.in. owce i kozy ((Dardente 2012; Sáenz de Miera i in., 2013; Weems i in., 2015; Vasantha 2016). Dłuższy okres ciemności powoduje zwiększenie wydzielania melatoniny, co z kolei stymuluje pulsacyjne wydzielanie GnRH u tych zwierząt. W wyniku tego wydzielane są hormony gonadotropowe przysadki, inicjujące proces reprodukcyjny. U zwierząt krótkiego dnia melatonina ma więc działanie progonadotropowe (Dardente 2012). Owce mają stosunkowo długie okresy ciąży, cykle owulacyjne mają więc w okresie jesienno-zimowym, a młode osobniki rodzą się wiosną, kiedy warunki środowiskowe sprzyjają przeżyciu (Walton i in., 2005; Abecia et al., 2007). Podobnie jak u innych ssaków, neurony GnRH u owiec nie wykazują ekspresji receptora estrogenowego alfa ( $ER\alpha$ ), przy jednoczesnej blisko 50% obserwacji ekspresji receptora estrogenowego beta ( $ER\beta$ ). Zaobserwowano, że u owiec rasy Suffolk sezonowe przemiany reprodukcyjne są powiązane ze zmianami między wydzielaniem GnRH a ujemnym sprzężeniem zwrotnym estradiolu. (Xiong i in., 1997; Skinner i Dufourny 2005; Walton i in., 2005). Mówiąc dokładniej, są bezpośrednim wynikiem zmian w zdolności estradiolu, działającego najprawdopodobniej przez receptory  $ER\beta$  do tłumienia wyrzutu GnRH i LH w szczególności, podczas fazy anestrus (fazy bezruchowej)(Goodman i in., 2000; Weems i in., 2015).

Wykazano również, że u owiec neurony GnRH w okresie lęgowym otrzymują ponad dwukrotnie większy stopień pobudzenia w porównaniu z neuronami GnRH u zwierząt nieaktywnych rozrodczo (Xiong i in. 1997; Walton i in., 2005). Oznacza to, że okresie godowym owce stają się fotoodporne; tj. krótkie dni tracą działanie stymulujące, a zachowania godowe zanikają. Ekspozycja na długie dni w lecie nie jest konieczna, aby przywrócić wrażliwość na krótkie dni, co sugeruje obecność leżącego u podstaw cyklu nadwrażliwości na światło o charakterze cyklicznym. Zmiany aktywności rozrodczej kontrolowane przez zmiany w czasie trwania dnia w ciągu roku zostały przedstawione na Rycinie 3 (Weems i in., 2015; Dardente i in., 2016; Vasantha 2016). Dowody potwierdzające hipotezę dotyczącą kontroli rozrodu przez zmienny fotoperiod u człowieka są niespójne. W przeciwieństwie do takich czynników, jak dostępność pożywienia, różnice kulturowe czy zmiana klimatu, gdzie wykazano korelację z tymi czynnikami w odniesieniu do reprodukcji człowieka (Wehr 2001; Bronson 2004; Bronson 2009).



**Ryc. 3** Porównanie sezonowych wzorów aktywności rozrodczej u owiec (zwierząt o rozrodzie zimowym) i chomików (zwierząt o rozrodzie letnim). Opracowano na podstawie Weems i in., 2015.

### PODSUMOWANIE

Zintegrowane działanie rytmu okołodobowego oraz neuroendokrynnego mechanizmu z udziałem melatoniny kontroluje rozród zwierząt wrażliwych na zmiany fotoperiodu. Głębsze zrozumienie mechanizmów molekularnych i neuroendokrynnych leżących u podstaw sezonowości rozrodu doprowadziło do skutecznego stosowania melatoniny jako środka farmakologicznego przyspieszającego sezon rozrodczy owiec i wywołujących cykle rui oraz wzrost liczby jagniąt w okresie, gdy zwierzęta te zwykle nie rozmnażają się. W szerszym kontekście umiejętność kontrolowania hodowli, zwłaszcza zwierząt gospodarskich, może znaleźć praktyczne zastosowanie w opracowywaniu nowych strategii hodowli zwierząt.

### PIŚMIENNICTWO

- Abecia J.A., Valares J.A., Forcada F., Palacín I., Martín S., Martino A. (2007). The effect of melatonin on the reproductive performance of three sheep breeds in Spain. *Small Rumin Res*, 69: 10 - 16. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.12.018>
- Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.*, 62: 472 - 479. doi: 10.20945/2359-3997000000066.
- Berhouma M. (2013). Beyond the pineal gland assumption: a neuroanatomical appraisal of dualism in Descartes' philosophy. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115: 1661 - 1670. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.023>
- Bronson F.H. (2004). Are humans seasonally photoperiodic?. *Journal of biological rhythms*, 19: 180 - 192. <https://doi.org/10.1177/0748730404264658>
- Bronson F.H. (2009). Climate change and seasonal reproduction in mammals. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 364: 3331 - 3340. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0140>

- Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.*, 39: 990 - 1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
- Dardente H. (2012). Melatonin-dependent timing of seasonal reproduction by the pars tuberalis: pivotal roles for long daylengths and thyroid hormones. *Journal of neuroendocrinology*, 24: 249 - 266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02250.x>
- Dardente H., Lomet D., Robert V., Decourt C., Beltramo M., Pellicer-Rubio M.T. (2016). Seasonal breeding in mammals: From basic science to applications and back. *Theriogenology*, 86: 324 - 332. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.04.045.
- Ebling F.J. (2010). Photoperiodic regulation of puberty in seasonal species. *Molecular and cellular endocrinology*, 324: 95 - 101. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.03.018>
- Falcón J., Coon S.L., Besseau L., Cazaméa-Catalan D., Fuentès M., Magnanou E., Paulin C.H., Boeuf G., Sauzet S., Jørgensen E.H., Mazan S., Wolf Y.I., Koonin E.V., Steinbach P.J., Hyodo S., Klein D.C. (2014). Drastic neofunctionalization associated with evolution of the timezyme AANAT 500 Mya. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 111: 314 - 319. doi: 10.1073/pnas.1312634110.
- Goodman R.L., Thiery J.C., Delaleu B., Malpoux B. (2000). Estradiol increases multiunit electrical activity in the A15 area of ewes exposed to inhibitory photoperiods. *Biology of reproduction.*, 63: 1352 - 1357. doi: 10.1095/biolreprod63.5.1352.
- Halberg P., Cornelissen G., Conti A., Maestroni G.J.M., Maggioni C., Perfetto F., Salti R., Tarquini R., Katinas G.S., Schwartzkopff O. (2001). The Pineal Gland and Chronobiologic History: Mind and Spirit as Feedsideways in Time Structures for Prehabilitation. In: *The Pineal Gland and Cancer*, Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E., Cardinali D.P., Hrushesky W.J.M., Mecke D. (eds) Springer, Heidelberg, Germany, pp. 66 - 104.  
[http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/978-3-642-59512-7\\_4](http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/978-3-642-59512-7_4)
- Helfer G., Barrett P., Morgan P. J. (2019). A unifying hypothesis for control of body weight and reproduction in seasonally breeding mammals. *Journal of neuroendocrinology*, 31: e12680. <https://doi.org/10.1111/jne.12680>
- Klein D.C. (2006). Evolution of the vertebrate pineal gland: the AANAT hypothesis. *Chronobiol Int.*, 23: 5 - 20. doi: 10.1080/07420520500545839.
- Klein D.C. (2015). The Pineal Gland and Melatonin. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Jameson J.L., De Groot J.L., (eds) Elsevier Health Sciences, Philadelphia, USA, pp. 312 - 315.
- Lehman M.N., Coolen L.M., Goodman R.L. (2020). Importance of neuroanatomical data from domestic animals to the development and testing of the KNDy hypothesis for GnRH pulse generation. *Domestic animal endocrinology*, 73: 106441. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106441>
- Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori N. (1958). Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*, 80: 2587 - 2589. <https://doi.org/10.1021/ja01543a060>
- Lopez-Munoz F., Rubio G., Molina J.D. (2011). An historical view of the pineal gland and mental disorders. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18: 1028 - 1037. doi: 10.1016/j.jocn.2010.11.037.
- Lopez-Munoz F., Rubio G., Molina J.D. (2012). The pineal gland as physical tool of the soul faculties: A persistent historical connection. *Neurologia*, 27: 161 - 168. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.018.
- Moore A.M., Coolen L.M., Lehman M.N. (2019). Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy) cells as integrators of diverse internal and external cues: evidence from viral-based monosynaptic

- tract-tracing in mice. *Sci Rep.*, 9: 1 - 15. doi: 10.1038/s41598-019-51201-0.
- Oksche A. (1965). Survey of the development and comparative morphology of the pineal organ. *Progress in Brain Research*, 10: 3 - 29. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63445-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63445-7)
- Patel S., Rahmani B., Gandhi J., Seyam O., Joshi G., Reid I., Smith N.L., Waltzer, W C., Khan, S.A. (2020). Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *The International journal of neuroscience*, 130: 464 - 475. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1692838>
- Reiter R.J. (1975). Exogenous and endogenous control of the annual reproductive cycle in the male golden hamster: participation of the pineal gland. *J Exp Zool*, 191: 111 - 120. <https://doi.org/10.1002/jez.1401910111>
- Santoro G., Wood M.D., Merlo L., Anastasi G.P., Tomasello F., Germanò A. (2009). The anatomic location of the soul from the heart, through the brain, to the whole body, and beyond: a journey through Western history, science, and philosophy. *Neurosurgery*, 65: 633 - 643. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000349750.22332.6A>
- Sapède D., Cau E. (2013). The pineal gland from development to function. *Current topics in developmental biology*, 106: 171 - 215. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5>
- Sáenz de Miera C., Hanon E.A., Dardente H., Birnie M., Simonneaux V., Lincoln G.A., Hazlerigg D.G. (2013). Circannual variation in thyroid hormone deiodinases in a short-day breeder. *Journal of neuroendocrinology*, 25: 412 - 421. <https://doi.org/10.1111/jne.12013>
- Skinner D.C., Dufourny L. (2005). Oestrogen receptor beta-immunoreactive neurones in the ovine hypothalamus: distribution and colocalisation with gonadotropin-releasing hormone. *J Neuroendocrinol.*, 17: 29 - 39. doi: 10.1111/j.1365-2826.2005.01271.x.
- Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.*, 15: 434 - 443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
- 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. doi: 10.1016/j.yfne.2014.12.002.
- Vasantha I. (2016). Physiology of Seasonal Breeding: A Review. *Journal of Veterinary Science and Technology*, 7: 1 - 4. doi: 10.4172/2157-7579.1000331
- Xiong J.J., Karsch F.J., Lehman M.N. (1997). Evidence for seasonal plasticity in the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) system of the ewe: changes in synaptic inputs onto GnRH neurons. *Endocrinology.*, 138: 1240 - 1250.
- Walton J.C., Weil Z.M., Nelson R.J. (2011). Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. *Frontiers in Neuroendocrinology.*, 32: 303 - 319. doi: 10.1016/j.yfne.2010.12.003.
- Wehr T.A. (2001). Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *Journal of biological rhythms*, 16: 348 - 364. <https://doi.org/10.1177/074873001129002060>
- Yoshimura T. (2013). Thyroid hormone and seasonal regulation of reproduction. *Frontiers in neuroendocrinology*, 34: 157 - 166. <https://doi.org/10.1016/j.yfne.2013.04.002>
- Yoshimura T. (2010). Neuroendocrine mechanism of seasonal reproduction in birds and mammals. *Animal science journal = Nihon chikusan Gakkaiho*, 81: 403 - 410. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2010.00777.x>



Izabela Szpręgiel, Danuta Wrońska

## The role of photoperiod and melatonin in the control of mammalian seasonal reproduction

### S u m m a r y

Melatonin secreted by pineal cells is a hormone whose biosynthesis is coordinated by the master biological clock neurons located in the hypothalamic suprachiasmatic nuclei (SCN), which are characterized by generating a 24-hour rhythm. In many species of mammals, fluctuations in melatonin secretion affect reproductive functions, by regulating the frequency and amount of pulsatile secretion of hypothalamic and gonadotropic hormones. Seasonal reproduction is a common adaptive strategy among mammals that allows it to reproduce during periods of the year when it is most favorable for the later survival and growth of the offspring. This type of breed is characteristic of sheep, animals with winter reproductive activity and hamsters with summer reproductive activity. In these animals, the synthesis of melatonin is largely regulated by the photoperiod, which indirectly influences the period of reproductive activity or passivity. The aim of this study was to collect the available knowledge on melatonin as a key element controlling seasonal reproduction. The paper presents general shape of the circadian rhythm and the neuroendocrine mechanism regulating animal reproduction depending on the variable photoperiod. The collected results suggest the participation of melatonin, Kisspeptins, gonadotropin-releasing hormone, (GnRH), sex hormones and thyroid hormones in the regulation of seasonal reproduction in mammals.

**KEY WORDS: melatonin, photoperiod, seasonal reproduction, sheep, hamster**

