

Abanico Veterinario. Enero-Diciembre 2019; 9:1-13. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2019.929>
Artículo Revisión. Recibido: 01/02/2019. Aceptado: 10/12/2019. Publicado: 16/12/2019.

L-Arginina, Aspartato y Glutamato, y su relación con la reproducción de ovejas. Revisión

L-Arginine, Aspartate and Glutamate, and their relationship with the ewes reproduction.
Review

**Alvarez-Cardona Fernanda¹, Maki-Díaz Griselda², Franco-Robles Elena³,
Cadena-Villegas Said⁴, Hernández-Marín Antonio^{3*}**

¹Maestría Interinstitucional en Producción Pecuaria, Sede Universidad de Guanajuato, México. ²Departamento de Arte y Empresa, División de Ingenierías, Campus Irapuato-Salamanca, Universidad de Guanajuato, México. ³Departamento de Veterinaria y Zootecnia, División de Ciencias de la Vida, Campus Irapuato-Salamanca, Universidad de Guanajuato, México. ⁴Departamento de Zootecnia, Universidad Autónoma Chapingo. México. *Autor de correspondencia y responsable de la investigación: José Antonio Hernández Marín. Departamento de Veterinaria y Zootecnia. División de Ciencias de la Vida. Campus Irapuato-Salamanca. Universidad de Guanajuato. ExHacienda el Copal km 9, carretera Irapuato-Silao, Irapuato, Guanajuato, México. C.P. 36824. fermustang@hotmail.com, g.maki@ugto.mx, e.francorobles@ugto.mx, scadena@colpos.mx, jahmarin@ugto.mx

RESUMEN

En la mayoría de los sistemas de producción pecuaria es importante optimizar la actividad reproductiva para aumentar la eficiencia productiva. Este indicador depende de factores ambientales como la nutrición, la cual regula el inicio de la pubertad, el desarrollo folicular ovárico, la calidad de los ovocitos y, como resultado, el desarrollo embrionario. La finalidad de las estrategias de nutrición animal es incrementar la eficiencia reproductiva, para obtener mejores ingresos económicos en la mayoría de los sistemas de producción pecuaria. Investigaciones recientes reportan que la suplementación dietética con aminoácidos específicos como arginina, glutamina, leucina, glicina y metionina tiene efectos beneficiosos sobre la supervivencia y el crecimiento embrionario y fetal mediante la regulación de la señalización clave y las rutas metabólicas. En los sistemas de producción ovina, suplementar por diferentes vías con aminoácidos neuroestimuladores como L-Arginina, aspartato y glutamato, mejora la eficiencia reproductiva en la hembra de una manera técnica y económica, en la cual se pretende eliminar la manipulación hormonal de los animales. Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión de literatura es describir la función neuroestimuladora de los aminoácidos y conocer la respuesta neuroendócrina en el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios en ovejas para mejorar las variables productivas y reproductivas.

Palabras clave: aminoácidos neuroestimuladores, neuroendocrinología, eficiencia reproductiva, gonadotropinas, ovinocultura.

ABSTRACT

In most livestock production systems, it is important to optimize reproductive activity to increase productive efficiency. This indicator depends on environmental factors such as nutrition, which regulates the onset of puberty, ovarian follicular development, oocyte quality and, as a result, embryonic development. The purpose of animal nutrition strategies is to increase reproductive efficiency, to obtain better economic income in most livestock production systems. Recent research reports that dietary supplementation with specific amino acids such as arginine, glutamine, leucine, glycine and methionine they have beneficial effects on survival and embryonic and fetal growth by regulating key signaling and metabolic pathways. In sheep production systems, supplementation with different routes with neurostimulatory amino acids such

as L-Arginine, aspartate and glutamate, improves reproductive efficiency in females in a technical and economical way, with the aim of eliminating hormonal manipulation of the animals. Therefore, the objective of the present review of the literature is to describe the neurostimulatory function of amino acids and to know the neuroendocrine response in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in sheep to improve productive and reproductive variables.

Keywords: neuro stimulators amino acids, neuroendocrinology, reproductive efficiency, gonadotropins, sheep production.

INTRODUCCIÓN

La actividad ovárica responde a la adecuada secreción de la LH y de la FSH en la adenohipófisis, por la secreción de la GnRH en el hipotálamo. Esta comunicación endócrina también ocurre por la acción de compuestos que actúan como neurotransmisores, a partir del suministro de aminoácidos neuroestimuladores que favorecen la secreción pulsátil de la GnRH y la LH (Mahesh y Brann, 2005), como el glutamato (GLU; Brann y Mahesh, 1997), el aspartato (ASP; Boni *et al.*, 2006) y la arginina (ARG; Recabarren *et al.*, 1996).

La acción de los aminoácidos como glutamina, prolina, y glicina regulan las funciones de la salud, supervivencia, crecimiento, desarrollo, lactancia y la reproducción (Wu, 2010); o inciden en la expresión génica, la fertilidad, neurotransmisión y la inmunidad en los animales (Wu, 2014). Además, GLU, glutamina, glicina, triptófano, tirosina, D-alanina, D-aspartato y D-serina, regulan el desarrollo y la función neurológica (Fernstrom, 2012). Los neurotransmisores conforman las redes neuronales y controlan funciones celulares y sinápticas en el sistema nervioso central (SNC), la neurotransmisión excitadora e inhibitoria está mediada en gran parte por el GLU y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que son neurotransmisores excitadores e inhibidores, respectivamente (Mayor y Tymianski, 2017).

El GLU regula la expresión del comportamiento sexual, específicamente en el área preóptica medial, mediante la acción de la dopamina, debido a su acción sobre las neuronas GnRH (Iremonger *et al.*, 2010). En el macho, para regular las secreciones de testosterona, la cual se requiere como mediador de las concentraciones basales de dopamina para aumentar la habilidad copulatoria (Will *et al.*, 2014).

Se ha reportado que en roedores aumenta la actividad neuronal que facilita la erección del pene y el comportamiento de apareamiento (Li *et al.*, 2013). En el control de la reproducción en la oveja, se observa que la actividad ovárica responde a los cambios neuronales en el cerebro y resulta de las alteraciones complementarias en el control de la función hipotalámica, específicamente en la regulación y secreción de la GnRH (Weems *et al.*, 2015). La GnRH, es el primer mensajero responsable en el inicio, restablecimiento y la ciclicidad de la actividad reproductiva en ovejas y cabras, y está regulada por distintos neurotransmisores (Meza-Herrera, 2012). El control de la secreción pulsátil de la GnRH por el hipotálamo y su respuesta ovárica en la secreción de la LH y de la FSH por la adenohipófisis, se favorece por la acción de compuestos que actúan como neurotransmisores (Brann y Mahesh, 1995) y se mejora con el suministro de

aminoácidos neuroestimuladores (AANE). Se ha descrito que los neurotransmisores y los neuromoduladores, presentan propiedades estimuladoras e inhibitorias, las cuales dependen de la composición del neurocircuito, el estado de desarrollo y ambiente hormonal (Terasawa y Fernández, 2001); dicha clasificación se basa en las características del control de la liberación pulsátil de la GnRH en el animal adulto; y con base en esta clasificación, se pueden describir a los AANE como estimuladores o inhibitorios. Los principales neurotransmisores del SNC son los AANE (Urbanski *et al.*, 1994), los cuales tienen especificidad en la activación de las neuronas postsinápticas del SNC.

La neurotransmisión de los AANE es un componente esencial en la transmisión neuroendócrina, la cual regula la secreción de las hormonas hipofisarias. Los AANE como ASP y GLU; se encuentran en gran cantidad en áreas presinápticas de una variedad de núcleos hipotalámicos, como: núcleo arcuato, supraquiasmático, supraóptico, paraventricular y el área preóptica (Brann y Mahesh, 1994).

Estudios en ovinos consideraron prácticas de manejo para mejorar la eficiencia productiva de los rebaños de manera técnica y económica, en los cuales se pretende eliminar la manipulación farmacológica de los animales (Martin *et al.*, 2004). Estas metodologías se basan en el conocimiento de los eventos reproductivos, factores socio-sexuales y efectos de la nutrición (Hawken y Martin, 2012; Scaramuzzi *et al.*, 2013); o la alimentación focalizada, a partir de complementos energéticos y proteínicos destinados en los momentos críticos de la reproducción (Somchit-Assavacheep, 2011).

Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión de literatura, es describir la función neuroestimuladora de los aminoácidos y conocer la respuesta neuroendócrina en el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios en ovejas, para mejorar las variables productivas y reproductivas.

L-ARGININA Y SU ACCIÓN NEUROENDÓCRINA EN LA REPRODUCCIÓN

El aminoácido L-Arginina (ARG) se aisló por primera vez en 1886, a partir de las semillas de la leguminosa *Lupinus* sp. (Wu y Morris, 1998). Se sintetiza a partir de la glutamina, glutamato (GLU) y prolina intestinal, mediante el eje renal en la mayoría de los mamíferos (Wu, 1998); participa en el metabolismo como sustrato para la síntesis de proteínas, debido a que es un intermediario en el ciclo de la urea que se realiza en el hígado, y como precursor para la síntesis de varias moléculas metabólicas, como el óxido nítrico (ON) y las poliaminas (Kim *et al.*, 2007). En la ruta de la arginasa, las poliaminas son sintetizadas de la ornitina para participar en la embriogénesis y en el crecimiento placentario (Reynolds y Redmer, 2001).

En 1987, la comunidad científica descubrió que el cuerpo humano produce ON (Tsikas, 2007). Se sabe que el ON es un regulador en el proceso reproductivo de la hembra (Tamanini *et al.*, 2003), como el desarrollo y el crecimiento de la placenta, mantenimiento

de la gestación y la fisiología del parto (Kwon *et al.*, 2004), la función ovárica, desarrollo folicular ovárico y la ovulación; además, participa en la regulación de la presión sanguínea, respuesta inmune, agregación de plaquetas y la neurotransmisión.

La ARG es el único sustrato de todas las isoformas del óxido nítrico sintetasa (ONS; Wiesinger, 2001). La producción del ON es mediante la oxidación del grupo amino de ARG, la cual utiliza oxígeno molecular como co-sustrato, y como producto secundario de la reacción; se obtiene L-Citrulina (CIT; Tsikas, 2007). La CIT puede reciclarse a ARG mediante la arginosuccinato sintetasa y la arginosuccinato liasa, lo cual forma el ciclo CIT-ON (Mori y Gotoh, 2004).

El mecanismo de acción del ON como regulador de dichos procesos, responde a que éste estimula a la enzima guanilato ciclasa soluble, para sintetizar guanosín monofosfato cíclico (cGMP), el cual se encarga de dicha regulación (figura 1).

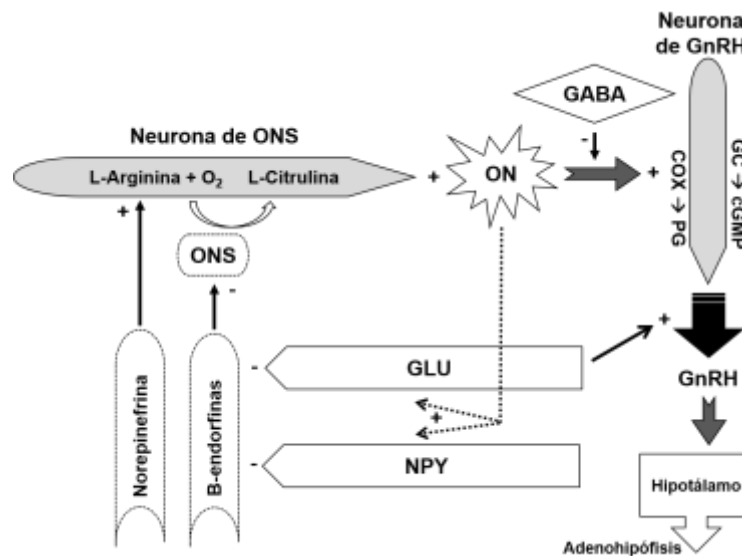


Figura 1. Acción del óxido nítrico (ON) en el control y liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Efecto positivo [+], efecto negativo [-], GABA: Ácido gama aminobutírico, GC: Guanilil ciclasa, cGMP: Guanidín metil fosfato cíclico, COX: Ciclooxigenasas, PG: Prostaglandina, Glu: Glutamato, NPY: Neuropeptido Y, ONS: Óxido nítrico sintetasa (Modificado de Faletti *et al.*, 1999).

En el hipotálamo, las neuronas del ON están próximas a las de la GnRH, lo cual sugiere que el ON puede ser un regulador en la secreción de la GnRH. Dichas neuronas se localizan en varios núcleos hipotalámicos (núcleo preóptico, núcleo hipotalámico ventromedial y núcleo acuarto); y también en otros sitios (órgano vascular de la lámina terminal, área preóptica y la eminencia media), relacionados en la regulación de la secreción de la GnRH (Grossmann *et al.*, 1994). Se sabe que el ON controla la acción de las hormonas y de los neurotransmisores indispensables para regular la reproducción, por relacionarse en el control de la LH y en la ovulación. Además, varios

neurotransmisores inhibitorios y estimuladores afectan las neuronas de la ONS en el hipotálamo y controlan la secreción del ON (Dixit y Parvizi, 2001).

La suplementación con ARG en animales de producción, mejora las variables productivas y reproductivas. Incluir 1.0% de clorhidrato de arginina (L-Arginina HCl, Ajinomoto) en la dieta de cerdas Camborough 22 gestantes (30 a 114 d), incrementa 24% el peso de los lechones al nacimiento y aumenta 22% el tamaño de la camada (Mateo *et al.*, 2007). En ovejas Suffolk prepúberes (2 meses de edad), la infusión de 200 ml de ARG (350 mM, pH 7.4) vía intravenosa por venopunción en yugular durante 60 min, aumenta la concentración media de la LH durante 285 min después de la infusión con amplitud >1 ng ml⁻¹ en 13 de 17 pulsos de LH; lo cual sugiere que la infusión de ARG estimula la secreción de la LH en ovejas prepúberes (Recabarren *et al.*, 1996).

En protocolos de sincronización del estro con esponjas intravaginales, en ovejas Awassi adultas (3.5 a 4.0 años de edad), suplementar ARG (0.5 g kg⁻¹ de peso corporal) durante 15 días a partir del retiro de la esponja, aumenta la cantidad de cuerpos lúteos (CL; 2.38±0.67), las concentraciones de E₂ (5.92±0.33 pg mL⁻¹) y de P₄ (4.21±0.83 ng mL⁻¹); en comparación con la respuesta de las ovejas testigo: 100±0.58 CL, 4.56±1.06 pg mL⁻¹ de E₂ y 1.79± 0.31 ng ml⁻¹ de P₄, lo cual mejora la tasa de parición y de partos gemelares, debido al incremento en la tasa ovulatoria (Al-Dabbas *et al.* 2008).

En ovejas de pelo adultas sincronizadas con 40 mg de acetato de fluorogestona impregnado en esponjas intravaginales (Cronolone-Chrono-Gest, Intervet®) por 12 d, la suplementación con ARG (300 mg kg⁻¹ de peso corporal) durante 3 d previos al retiro de la esponja, mejora la presentación de estros (PE; 100%), la tasa ovulatoria (TO; 1.7±0.13) y la prolificidad (PROL; 1.4±0.16); en comparación con la respuesta de las ovejas sincronizadas solo con progesterona oleosa (PE: 28.6±18.4%, TO: 1.4±0.25 y PROL: 1.5±0.5), lo cual mejora los protocolos de sincronización del estro con progestágenos, debido a los efectos positivos de la suplementación con ARG en la eficiencia reproductiva en ovejas de pelo (Bulbarela-García *et al.*, 2009).

En ovejas Rambouillet, tratadas con 27 mg de L-Arginina HCl/kg de peso vía intravenosa durante el reconocimiento materno de la gestación, se observó que la tasa de gestación se mejoró en 24%; lo cual sugiere que la ARG se relaciona con la síntesis del ON, y que realizar el tratamiento previo al reconocimiento materno de la gestación en ovejas se mejora la supervivencia embrionaria temprana, mediante la síntesis de poliaminas y de ON (Saevre *et al.*, 2011).

ASPARTATO Y SU ACCIÓN NEUROENDÓCRINA EN LA REPRODUCCIÓN

El ácido D-aspartico es un neurotransmisor que actúa vía el receptor de GLU para estimular la secreción de la GnRH; se encuentra de manera natural en hipófisis, tiroides, ovario, adrenal y pineal; en el cerebro, en órganos excretorios como hígado y riñón, en músculo y los tejidos profundos. En la actualidad, se ha demostrado que este D-aminoácido puede ser convertido a ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), un

neuromodulador relacionado con la actividad sexual, el cual causa la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisarias, y posiblemente la administración del ácido D-aspartico, aumente las concentraciones de NMDA en el sistema nervioso; debido a que el ácido D-aspartico está presente en forma natural y se almacena en la hipófisis, cerebro y la glándula pineal (Boni *et al.*, 2006).

El NMDA se biosintetiza de manera endógena a partir de D-Aspartato, por una enzima dependiente de S-adenosilmetionina, NMDA sintasa, y es un potente agonista de la actividad de los ácidos aspártico y glutámico, los cuales tienen una actividad neuromoduladora que provoca la liberación de hormonas de la hipófisis, *in vivo* (D'aniello *et al.*, 2000^a; 2000^b) e *in vitro* (Barb *et al.*, 1993), y pertenece al grupo de receptores ionotrópicos de GLU.

Estienne *et al.* (1989^a) administraron vía intravenosa NMDA (12 mg kg⁻¹ de peso corporal; mezcla racémica, Sigma Chemical co., St. Louis, MO) en carneros Hampshire castrados (4 meses de edad y 28.1±1.3 kg de peso) y observaron un incremento de la hormona de crecimiento (GH; 185.1±20.7 ng ml⁻¹), en lugar de la secreción de la LH a los 15 minutos después de inyectar la dosis, la cual estuvo en el rango que estimuló la secreción de la LH en monos; por lo tanto, concluyeron que es posible que el carnero sea menos sensible a la NMDA y requiera mayor dosis para evocar la secreción de la LH.

Por el contrario, en ovejas ovariectomizadas, Estienne *et al.* (1989^b) demostraron que el suministro de estradiol vía subcutánea (1 pg ml⁻¹ de E₂; implante Silastic, tubo de polietileno; Portex Ltd, Hythe, Kent) disminuye la concentración sérica de la LH. No obstante, la aplicación intravenosa de 6, 12 o 24 mg NMDA kg⁻¹ de peso corporal (disuelta en solución salina al 0.9%) aumenta las concentraciones medias de LH en un 326% ($P < 0.03$), 1125% ($P < 0.02$) y 441% ($P < 0.0001$).

Por lo anterior, estos resultados demuestran que el E₂ exógeno suprime la secreción de la LH en ovejas ovariectomizadas de una manera antagonizada, por efecto del NMDA. Se ha reportado que si se mejora la nutrición en ovejas se puede incrementar la concentración plasmática de ácido D-aspartico en el cerebro, para estimular un aumento en la secreción de la GnRH, debido al efecto del NMDA en las concentraciones de las hormonas hipofisarias y los efectos positivos del ácido D-aspartico en la tasa ovulatoria y en las concentraciones de las hormonas hipofisarias. Así, aplicar ácido D-aspartico (vía endovenosa) durante cinco días en la fase lútea del ciclo estral, no afecta la tasa ovulatoria, pero reduce las concentraciones plasmáticas de la LH y la FSH en ovejas ciclando (Downing *et al.*, 1996). Por lo tanto, la disminución de la secreción de las gonadotropinas en ovejas ciclando tratadas con ácido D-aspartico, se debe a la respuesta en el hipotálamo o en la adenohipofisis; las cuales no están relacionadas con las secreciones de la retroacción ovárica, aunque es posible que estos cambios disminuyan la secreción de la GnRH.

GLUTAMATO Y SU ACCIÓN NEUROENDÓCRINA EN LA REPRODUCCIÓN

El GLU actúa en el control de las funciones cerebrales, por encontrarse en gran cantidad en las sinapsis del cerebro, y por los numerosos subtipos de receptores de GLU encontrados en el SNC (Brann y Mahesh, 1997). El GLU y el ASP se clasifican como AANE predominantes del SNC en los mamíferos (Kalb, 1995); debido a que los receptores para GLU se encuentran distribuidos en el hipocampo, corteza cerebral y el cerebelo; dicho aminoácido influye en diversos procesos fisiológicos (Brann, 1995), como en el control de la secreción de las gonadotropinas y en la ovulación de la hembra (Brann y Mahesh, 1997).

Se ha reportado que la administración de agonistas de GLU estimula la liberación de la GnRH y la LH; mientras que los receptores antagonistas de GLU, disminuyen la inducción esteroidea y el aumento preovulatorio de la LH (Dhandapani y Brann, 2000). Así, los receptores de los AANE son receptores neurotransmisores estimuladores más abundantes en el SNC, también denominados “receptores para GLU” desde que se conoce por ser el mayor ligando endógeno. Brann y Mahesh (1997) reportaron dos grupos de receptores:

Ionotrópicos: receptores acoplados a canales iónicos, divididos en los subtipos N-metil-D-aspartato (NMDA), kainato y ácido propiónico DL- α -metil-3-hidroxi-4-isoxazol (AMPA), donde su principal modo de acción es por la modulación de los canales de los iones Na⁺, K⁺ y Ca²⁺.

Metabotrópicos: receptores acoplados a proteínas G, que modulan la producción de mensajeros secundarios como el inositol fosfato y/o adenilato ciclasa.

El GLU existe en cuatro formas distintas: transmisor, metabólico, glial y precursor del GABA. El GLU se relaciona en los procesos críticos como la pubertad, pulsatilidad de las hormonas y el comportamiento sexual; también se conoce por liberar el neurotransmisor ON, el cual estimula potentemente a la GnRH, mediante la activación de una enzima contenedora de hemo, guanilato ciclasa (Dhandapani y Brann, 2000). Se ha reportado que el GLU estimula la secreción de la LH (Brann y Mahesh, 1997) y que los agonistas de receptores de GLU ionotrópicos, incrementan la secreción de la LH después de inyecciones sistémicas o intracerebroventriculares en ratas (Zamorano *et al.*, 1998), mediante la estimulación de la secreción de la GnRH. La acción de estos receptores subyace en la rápida transmisión sináptica estimuladora mediada por el GLU en el SNC (Brann y Mahesh, 1994).

Estudios recientes indican que la glutamina, el GLU y la ARG desempeñan funciones importantes en la regulación de la expresión génica, señalización celular, respuestas antioxidantes y la inmunidad. Además, el GLU, la glutamina y el ASP son combustibles

metabólicos importantes para el intestino delgado y, junto con la glicina, regulan la función neurológica (Wu, 2013). En la función reproductiva, la suplementación con ARG durante el reconocimiento materno de la gestación en ovejas favorece la supervivencia embrionaria (Crane *et al.*, 2016) y mejora las tasas de gestación y de parición (Luther *et al.*, 2009). El NMDA y la LH aumentan después de la administración de ASP, lo cual sugiere una función de este aminoácido en la actividad reproductiva en las ovejas (Boni *et al.*, 2006). El GLU es un mediador primario de la transmisión sináptica excitadora en el SNC y sus receptores están localizados en una variedad de núcleos hipotalámicos; algunos de los cuales son críticos para la reproducción y en la función neuroendocrina, por su relación con la pubertad, la neurogénesis y el comportamiento reproductivo en la hembra (Meza-Herrera *et al.*, 2011).

CONCLUSIÓN

La acción de los aminoácidos neuroestimuladores estimulan la secreción de las gonadotropinas adenohipofisarias, y por lo tanto, regula el control de los eventos fisiológicos gonadales. Este conocimiento se puede aplicar para aumentar la eficiencia reproductiva en ovejas y mejorar las variables productivas y reproductivas.

LITERATURA CITADA

AL-DABBAS FM, Hamra AH, Awawdeh FT. 2008. The effect of arginine supplementation on some blood parameters, ovulation rate and concentrations of strogen and progesterone in female Awassi sheep. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 11(20): 2389-2394. ISSN: 1028-8880. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19137847>

BARB CR, Barrett JB, Rampacek GB, Kraeling RR. 1993. N-methyl-DL-aspartate modulation of luteinizing hormone and growth hormone secretion from pig pituitary cell in culture. *Life Sciences*. 53: 1157-1164. ISSN: 0024-3205. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90552-E](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90552-E)

BONI R, Santillo R, Macchia G, Spinelli P, Ferrandino G, D'Aniello A. 2006. D-aspartate and reproductive activity and sheep. *Theriogenology*. 65: 1265-1278. ISSN: 0093-691X. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.07.019>

BRANN DW, Mahesh VB. 1994. Excitatory amino acids: function and significance in reproduction and neuroendocrine regulation. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 15: 3-49. ISSN: 0091-3022. <https://doi.org/10.1006/frne.1994.1002>

BRANN DW, Mahesh VB. 1995. Glutamate: a major neuroendocrine excitatory signal mediating steroid effects on gonadotropin secretion. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 53(1-6): 325-329. ISSN: 0960-0760. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00070-G](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00070-G)

BRANN DW, Mahesh VB. 1997. Excitatory amino acids: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocrine reviews*. 18(5): 678-700. ISSN: 0163-769X. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0311>

BRANN DW. 1995. Glutamate: a major excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology*. 61: 213-225. ISSN: 0028-3835 <https://doi.org/10.1159/000126843>

BULBARELA G, Pro-Martínez A, Becerril-Pérez CM, Días-Rivera P, Rosendo-Ponce A, Gallegos-Sánchez J. 2009. Efecto de L-arginina y aceite de pescado en el comportamiento reproductivo de ovejas de pelo sincronizadas con un progestágeno. *Agrociencia*. 43(4): 371-377. ISSN: 1405-3195. <http://www.colpos.mx/agrocien/Bimestral/2009/may-jun/art-4.pdf>

CRANE AR, Redden RR, Van Emon ML, Neville TL, Reynolds LP, Caton JS, Schauer CS. 2016. Impacts of supplemental arginine on the reproductive performance of fall lambing ewes. *Journal of Animal Science*. 94: 3540-3549. ISSN: 1525-3163. <https://doi.org/10.2527/jas.2016-0379>

D'ANIELLO G, Tolino A, D'aniello A, Errico F, Fisher GH, Di-Fiore MM. 2000a. The role of D-aspartic acid and N-methyl-D-aspartic acid in the regulation of prolactin release. *Endocrinology*. 141(10): 3862-3870. ISSN: 1945-7170. <https://doi.org/10.1210/endo.141.10.7706>

D'ANIELLO G, Di-Fiore MM, Fisher GH, Milone A, Seleni AD. 2000b. Occurrence of D-Aspartic acid and N-metil-D-aspartic acid in in rat neuroendocrine tissues and their role in the modulation of luteinizing hormone and growth hormone release. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 14(5): 699-714. ISSN: 0892-6638. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.5.699>

DHANDAPANI KM, Brann DW. 2000. The role of glutamate and nitric oxide in the reproductive neuroendocrine system. *Biochemistry and Cell Biology*. 78(3): 165-79. <https://doi.org/10.1139/o00-015>

DIXIT VD, Parvizi N. 2001. Nitric oxide and the control of reproduction. *Animal Reproduction Science*. 65(1-2): 1-16. ISSN: 0378-4320. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(00\)00224-4](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00224-4)

DOWNING JA, Joss J, Scaramuzzi RJ. 1996. The effects of N-methyl-D-L-aspartic acid and aspartic acid on the plasma concentration of gonadotrophins, GH and prolactin in the ewe. *Journal of Endocrinology*. 149: 65-72. ISSN: 0022-0795. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1490065>

ESTIENNE MJ, Schillo KK, Green MA, Hileman SM, Boling JA. 1989a. N-methyl-d, l-aspartate stimulates growth hormone but not luteinizing hormone secretion in the sheep. *Life Sciences*. 44(21): 1527-1533. ISSN: 0024-3205. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90445-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90445-1)

ESTIENNE MJ, Schillo KK, Hileman SM, Green MA, Hayes SH. 1989b. Effect of N-methyl-d, l-aspartate on luteinizing hormone secretion in ovariectomized ewes in the absence and presence of estradiol. *Biology of Reproduction*. 42: 126-130. ISSN: 0006-3363. <https://doi.org/10.1095/biolreprod42.1.126>

FALETTI AG, Mastronardi CA, Lomniczi A, Seilicovich A, Gimeno M, McCann SM, Rettori V. 1999. β -Endorphin blocks luteinizing hormone-releasing hormone release by inhibiting the nitricoxidergic pathway controlling its release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. U.S.A. 96: 1722-1726. ISSN: 0027-8424. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.4.1722>

FERNSTROM JD. 2012. Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function. *Amino Acids* (in this issue). ISSN: 1438-2199. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1330-y>

GROSSMANN AB, Rossmannith WG, Kabigting E, Cadd G, Clifton D, Steiner R. 1994. The distribution of hypothalamic nitric oxide synthase mRNA in relation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Journal of Endocrinology*. 140(2): R5-R8. ISSN: 0022-0795. <https://doi.org/10.1677/joe.0.140R005>

HAWKEN PAR, Martin GB. 2012. Sociosexual stimuli and gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretion in sheep and goats. *Domestic Animal Endocrinology*. 43: 85-94. ISSN: 0739-7240. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2012.03.005>

IREMONGER KJ, Constaintin S, Liu X, Herbison AE. 2010. Glutamate regulation of GnRH neuron excitability. *Brain Research*. 1364: 35-43. ISSN: 0006-8993. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.071>

KALB RG. 1995. Current excitement about the glutamate receptor family. *The Neuroscientist*. 1:60-63. ISSN: 1073-8584. <https://doi.org/10.1177/107385849500100201>

KIM SW, Mateo RD, Yin YL, Wu G. 2007. Functional amino acids and fatty acids for enhancing production performance of sows and piglets. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 20(2): 295-306. ISSN: 1011-2363. <https://doi.org/10.5713/ajas.2007.295>

KWON H, Wu G, Meininger CJ, Bazer FW, Spencer TE. 2004. Developmental changes in nitric oxide synthesis in the ovine placenta. *Biology of Reproduction*. 70(3): 679-686. ISSN: 0006-3363. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.023184>

LI X, Higley A, Song R, Xi ZX. 2013. Effects of metabotropic glutamate receptor ligands on male sexual behavior in rats. *Neuropharmacology*. 66: 373-381. ISSN: 0028-3908. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.006>

LUTHER JS, Windorski EJ, Caton JS, Wu G, Kirsch JD, Vonnahme KA, Reynolds LP, Schauer CS. 2009. Effects of arginine supplementation on reproductive performance in Rambouillet ewes. *Sheep Research Report*. No. 50. North Dakota State University, Fargo. p. 11–13. <https://www.ag.ndsu.edu/archive/hettinge/livestock/2009%20Sheep%20Reserch%20Report/Arginine%20Supplementation%20to%20Ewes%20for%20Increased%20Reproductive%20Performance.pdf>

MAHESH VB, Braan DW. 2005. Regulatory role of excitatory amino acids in reproduction. *Endocrine*. 28: 271-280. ISSN: 1559-0100. <https://link.springer.com/article/10.1385/ENDO:28:3:271>

MARTIN GB, Milton JTB, Davidson RH, Banchero GE, Lindsay DR, Blache D. 2004. Natural methods of increasing reproductive efficiency in sheep and goats. *Animal Reproduction Science*. 82-83: 231-46. 0378-4320. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.05.014>

MATEO RD, Wu G, Bazer FW, Park JC, Shinzato I, Kim SW. 2007. Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. *The Journal of Nutrition*. 137(3): 652-656. ISSN: 0022-3166. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.652>

MAYOR D, Tymianski M. 2018. Neurotransmitters in the mediation of cerebral ischemic injury. *Neuropharmacology*. 134(B): 178-188. ISSN: 0028-3908. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.050>

MEZA-HERRERA CA, Torres-Moreno M, Lopez-Medrano JI, Gonzalez-Bulnes A, Veliz FG, Mellado M, Wurzinger M, Soto-Sánchez MJ, Calderón-Leyva MG. 2011. Glutamate supply positively affects serum release of triiodothyronine and insulin across time without increases of glucose during the onset of puberty in the female goat. *Animal Reproduction Science*. 125:74-80. ISSN: 0378-4320. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2011.03.011>

MEZA-HERRERA CA. 2012. Puberty, kisspeptin and glutamate: A ceaseless golden braid. Chapter 3. *In: Advances in medicine and biology*. Benhardt, L.V. (ed). Nova Science Publishers, NY, USA. 97-124. ISBN: 978-1-62081-339-3.

https://www.researchgate.net/publication/235933762_Puberty_kisspeptin_and_glutamate_A_ceaseless_golden_braid

MORI M, Gotoh T. 2004. Arginine metabolic enzymes, nitric oxide and infection. *The Journal of Nutrition*. 134(10): 2820s-2825s. ISSN: 0022-3166. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2820S>

RECABARREN SE, Jofré A, Lobos A, Orellana P, Parilo J. 1996. Effect of arginine and ornithine infusions on luteinizing hormone secretion in prepubertal ewes. *Journal Animal Science*. 74: 162-166. ISSN: 0021-8812. <https://doi.org/10.2527/1996.741162x>

REYNOLDS LP, Redmer DA. 2001. Angiogenesis in the placenta. *Biology of Reproduction*. 64(4): 1033-1040. ISSN: 0006-3363. <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.4.1033>

SAEVRE, C, Meyer AM, Van Emon ML, Redmer DA, Caton JS, Kirsch JD, Luther JS, Schauer CS. 2011. Impacts of arginine on ovarian function and reproductive performance at the time of maternal recognition of pregnancy in ewes. *Sheep Research Report*. North Dakota State University, Fargo. 52: 13-16. <https://pdfs.semanticscholar.org/c540/63c9f5742fd22198d92d5cf367aed3343f01.pdf>

SCARAMUZZI RJ, Oujagir L, Menassol JB, Freret F, Piezel A, Brown HM, Cognié J, Fabre-Nys C. 2013. The pattern of LH secretion and the ovarian response to the 'ram effect' in the anoestrous ewe is influenced by body condition but not by short-term nutritional supplementation. *Reproduction Fertility and Development*. 26 (8): 1154-1165. ISSN: 1448-5990. <https://doi.org/10.1071/RD13139>

SOMCHIT-ASSAVACHEEP A. 2011. Influence of nutritional management on folliculogenesis in ewes. *Thai Journal of Veterinary Medicine*. (Suppl.). 41: 25-29. ISSN: 0125-6491. <https://pdfs.semanticscholar.org/2aa1/26edb54f9699e68162edcff1b537947bcc3a.pdf>

TAMANINI C, Basini G, Grasselli F, Tirelli M. 2003. Nitric oxide and the ovary. *Journal Animal Science*. 81(2): E1-E7. ISSN: 0021-8812. https://doi.org/10.2527/2003.8114_suppl_2E1x

TERASAWA E, Fernández DL. 2001. Neurobiological mechanism of the onset of puberty in primates. *Endocrine Reviews*. Rev. 22: 111-151. ISSN: 0163-769X. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0418>

TSIKAS D. 2007. Analysis of the L-arginine/NO pathway. *Journal of Chromatography B*. 851: 1-2. ISSN: 1570-0232. <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-chromatography-b/vol/851>

URBANSKI HF, Fahy MM, Daschel M, Mashul C. 1994. N-methyl-D-aspartate receptor gene expression in the hamster hypothalamus and in immortalized luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Journal of Reproduction and Fertility*. 100: 5-9. ISSN: 0022-4251. <http://www.reproduction-online.org/content/100/1/5.long>

WEEMS PW, Goodman RL, Lehman MN. 2015. Neural mechanisms controlling seasonal reproduction: principles derived from the sheep model and its comparison with hamsters. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 37: 43-51. ISSN: 0091-3022. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.12.002>

WIESINGER H. 2001. Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Progress in Neurobiology*. 64(4): 365-391. ISSN: 0301-0082. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00056-3)

WILL RG, Hull EM, Dominguez JM. 2014. Influences of dopamine and glutamate in the medial preoptic area on male sexual behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 121: 115-123. ISSN: 0091-3057. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.02.005>

WU G, Morris SM. 1998. Arginine metabolism: Nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal*. 336: 1-17. ISSN: 0264-6021. <https://doi.org/10.1042/bj3360001>

WU G. 1998. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *The Journal of Nutrition*. ISSN: 0022-3166. <https://doi.org/10.1093/jn/128.8.1249>

WU, G. 2010. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. *American Society for Nutrition. Advances in Nutrition*. 1: 31-37. ISSN: 2156-5376. <https://doi.org/10.3945/an.110.1008>

WU G. 2013. Functional amino acids in nutrition and health. *Amino Acids*. 45: 407-411. ISSN: 1438-2199. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1500-6>

Wu G. 2014. Dietary requirements of synthesizable amino acids by animals: a paradigm shift in protein nutrition. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 5: 34. ISSN: 2049-1891. <https://jasbsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-1891-5-34>

ZAMORANO PL, Mahesh VB, De Sevilla L, Brann DW. 1998. Excitatory amino acid receptors and puberty. *Steroids*. 63(5-6): 268-270. ISSN: 0039-128X. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(98\)00033-6](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(98)00033-6)

ZARAZAGA LA, Celi I, Guzmán JL, Malpoux B. 2011. The role of nutrition in the regulation of LH secretion by the opioidergic, dopaminergic and serotonergic systems in female Mediterranean goats. *Biology of Reproduction*. 84: 447-454. ISSN: 1529-7268. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.086520>