

Neuroepigenética, en la interfase entre genoma y cerebro

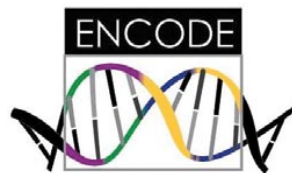
Beatriz del Blanco, Alejandro Medrano y Ángel Barco

Los avances ocurridos en el campo de la biología en las últimas décadas han revolucionado nuestra percepción del mundo y de nosotros mismos. Dentro de este avance general, dos disciplinas han contribuido de forma particularmente prominente a esa nueva visión: la neurociencia y la epigenética.

Los avances en neurociencias han producido un enorme aumento de nuestra comprensión de los procesos moleculares y celulares que subyacen a la función cerebral, así como de la etiología de las enfermedades del sistema nervioso. El progreso en los últimos años ha sido tal, que la comunidad científica se siente preparada para abordar proyectos de extraordinaria ambición como los planteados por la Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative americana y el Human Brain Project (HBP) europeo, que aspiran a elucidar el funcionamiento del cerebro humano en términos de actividad y conectividad. En paralelo, los progresos en el área de la genómica y epigenómica han dado lugar a importantes hitos como la resolución del genoma humano unos «distantes» 15 años atrás. Apoyados en el éxito del Proyecto Genoma, docenas de laboratorios están ahora embarcados en objetivos aún más ambiciosos como el Proyecto ENCODE (de ENCYclopedia Of DNA

Elements) que aspira a describir y catalogar todos los elementos funcionales del genoma humano para entender cómo la interacción entre mecanismos transcripcionales y epigenéticos permite mantener y expresar la información almacenada en nuestro genoma.

«El Proyecto ENCODE (de ENCYclopedia Of DNA Elements) aspira a describir y catalogar todos los elementos funcionales del genoma humano para entender cómo la interacción entre mecanismos transcripcionales y epigenéticos permite mantener y expresar la información almacenada en nuestro genoma.»



Las neurociencias y la epigenética han coincidido en diversas ocasiones en el pasado. Sabemos desde hace 50 años que la expresión génica es necesaria para la

formación de recuerdos (Barondes and Jarvik, 1964) y desde hace 35 que la formación de recuerdos puede producir la modificación bioquímica de la cromatina (Schmitt and Matthies, 1979). Sin embargo, solo hace unos diez años que se ha acuñado el término *neuroepigenética* y

que la mención de *mecanismos epigenéticos* ha pasado a ser habitual en foros neurocientíficos (Sweatt, 2013). La confluencia se puede considerar tardía si pensamos que el objeto de estudio de la neurociencia, el sistema nervioso, y de la epigenética, el epigenoma, tienen importantes rasgos comunes. El sistema nervioso es el instrumento desarrollado en el reino animal para responder a los desafíos de su medio ambiente. Gracias al sistema nervioso, los animales perciben su entorno, procesan e integran la información recibida y modifican su conducta para ofrecer una respuesta adaptativa adecuada que, a veces, puede dar lugar a cambios duraderos o incluso permanentes en el comportamiento. Los mecanismos epigenéticos realizan una función similar pero a una

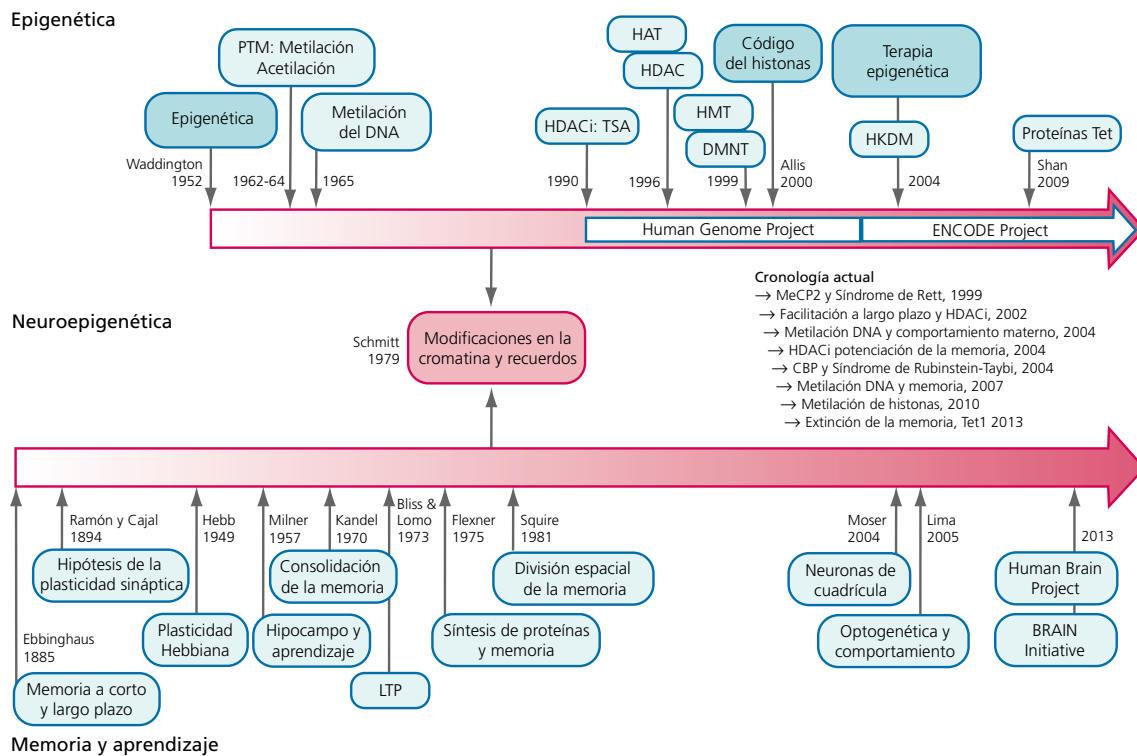


Figura 1. Cronología de hitos en la investigación en epigenética y neurociencias

escala diferente, celular. Así, los mecanismos epigenéticos serían el instrumento que ha evolucionado el genoma para responder a los estímulos que llegan de su entorno, tanto señales intracelulares como extracelulares. Gracias a estos mecanismos el genoma integra las señales recibidas y produce una respuesta adaptativa que puede cambiar de forma duradera o permanente la forma en que la información genética es expresada.

La confluencia de las dos disciplinas, aunque «tardía», ha sido muy efectiva y la investigación en la nueva área de la neuroepigenética está teniendo una rápida evolución impulsada por avances tecnológicos en ambas disciplinas (fig. 1).

► ¿«Innato o adquirido»? un largo debate resuelto

El enorme interés, incluso mediático, en el emergente campo de la neuroepigenética se debe a que se espera que los avances en esta área finalmente resuelvan o hagan obsoleto un debate que ha inquietado a filósofos y científicos durante siglos: la cuestión sobre la naturaleza innata o adquirida de los rasgos de nuestra

personalidad y los mecanismos que controlan nuestra conducta (un debate conocido como *nature vs. nurture*, en inglés). Es decir, dilucidar qué aspectos de nuestro carácter y capacidades vienen determinados por nuestra herencia, nuestros genes, o por nuestro entorno y experiencias. Los primeros intentos científicos para responder a esta pregunta se llevaron a cabo con estudios de gemelos criados por separado. Dado que la herencia genética y el medio ambiente se han considerado históricamente dos factores independientes, los estudios de sujetos genéticamente idénticos que han crecido en contextos diferentes podría permitir diferenciar los rasgos de la conducta ajenos al genoma. Sin embargo, esta dicotomía ha sido frecuentemente cuestionada. Así, el psicólogo Donald O Hebb consideraba que la cuestión «es análoga a preguntar qué es más relevante para el área de un rectángulo: la longitud o la altura». Hoy sabemos que existe una estrecha comunión entre genética y experiencia; el ambiente opera sobre la genética para determinar la cognición y la conducta. En la interfase entre nuestros genes y el entorno encontramos el *epigenoma*. Los mecanismos epigenéticos definirían la fórmula que relaciona la

longitud y la altura en el *rectángulo Hebbiano* de nuestra conducta. Pero, ¿cómo pueden regular los mecanismos epigenéticos los rasgos de nuestra personalidad y, en particular, las capacidades cognitivas, entre ellas la memoria?

► Memoria personal vs. memoria celular

Una de las preguntas más importantes para la neurociencia es cómo los animales aprenden y retienen la información adquirida. Esta capacidad es lo que conocemos como *memoria*; una representación interna que permite beneficiarnos de nuestras experiencias previas para modificar la conducta futura. De la memoria depende que la vida se experimente como un continuo. Sin memoria, viviríamos sucesos fragmentados y seríamos incapaces de llevar a cabo las tareas más sencillas.

¿De qué mecanismos depende nuestra capacidad para adquirir y retener esta información? Para contestar esta pregunta necesitamos situaciones experimentales que se puedan manipular y analizar sistemáticamente. Los humanos son malos sujetos experimentales para tales estudios

por obvias razones éticas y prácticas. Sin embargo, parece que los mecanismos moleculares que subyacen a la formación de memorias están ampliamente conservados durante la evolución. Las mismas vías de señalización celular que controlan la formación de recuerdos en humanos participan en aprendizaje y memoria en otros mamíferos e incluso en moluscos e insectos.

Las teorías actuales para explicar la adquisición de nuevas memorias consideran que, como resultado de la experiencia, las neuronas implicadas en codificar la memoria cambian. En particular, forman nuevas conexiones con otras neuronas o modifican la valencia de las conexiones preexistentes proporcionando un sustrato físico para la persistencia de la nueva memoria. Esto es lo que conocemos como *plasticidad sináptica*. Sabemos desde hace más de 50 años que dichos cambios en conectividad requieren eventos de transcripción y síntesis de proteínas que son iniciados por la experiencia a recordar.

Uno de los paradigmas más utilizados para el estudio de la memoria en roedores es el conocido como *miedo condicionado*, una forma de condicionamiento clásico o pavloviano (fig. 2). En esta prueba, los

animales asocian un estímulo neutro (el *estímulo condicionado* o EC, por ejemplo, un sonido) con un estímulo naturalmente nocivo (denominado *estímulo incondicionado* o EI, tal como una descarga eléctrica leve). Posteriormente, al exponer de nuevo el animal al sonido (EC) los animales reaccionarán como hubieran reaccionado al EI. En el caso de roedores, dicha reacción es permanecer inmóvil, una respuesta fácilmente cuantificable que puede registrarse como una medida de la memoria formada. La memoria del miedo es particularmente duradera, pudiendo permanecer incluso durante toda la vida del animal. En este paradigma, como en otras formas de aprendizaje, podemos distinguir entre memoria a corto plazo (minutos) y memoria a largo plazo que puede persistir por años o incluso una vida entera. Desde el punto de vista molecular existe una diferencia clave entre estas dos formas de memoria: únicamente la memoria a largo plazo requiere la expresión génica *de novo*. Así, si en el paradigma de miedo condicionado descrito anteriormente se inyecta un inhibidor de la transcripción o de la traducción inmediatamente después del evento en una ventana temporal de unas horas, pero no formará una memoria

duradera de la experiencia. La memoria no será consolidada y no podrá perdurar en el tiempo. Del mismo modo, el inhibidor también borrará el recuerdo si se administra justo después de evocar el recuerdo, un proceso conocido como *reconsolidación*, indicando que la expresión génica *de novo* es necesaria tanto para la consolidación como para la reconsolidación de la memoria de la experiencia.

Según los modelos actuales, mientras que los procesos de memoria a corto plazo se restringen al escenario celular de las sinapsis, los recuerdos más duraderos implican la activación del núcleo celular y la expresión de genes, así como la fabricación de proteínas que estabilizan la potenciación de las conexiones sinápticas o dan lugar a la formación de nuevas sinapsis, aumentando por tanto la fuerza de la conexión entre neuronas concretas (Kandel, 2001). Por ello, las drogas que bloquean la transcripción o la síntesis de proteínas, cuando son administradas justo después de entrenar el animal en una prueba de memoria, causan amnesia para esa experiencia pero no para otras acontecidas antes o después.

Dentro de este complejo proceso, la transcripción de genes y la síntesis de proteínas han sido considerados durante décadas componentes esenciales del proceso de consolidación. Sin embargo, en los últimos años la atención se ha extendido a un nivel de regulación superior: el *epigenético*. En este momento, es oportuno recordar que estamos utilizando una definición restringida del término *epigenético*. Nos referimos a procesos moleculares que afectan la cromatina de forma independiente de la secuencia del DNA e indistintamente de si el proceso es heredable o no (una característica frecuentemente asociada al término *epigenético* en otros contextos). Las neuronas son células con una vida muy larga que no se dividen, por lo tanto, la contribución de los mecanismos epigenéticos en este caso no sería asegurar la trasmisión de estados génicos de una célula madre a sus hijas sino la perpetuación de dichos estados génicos en el tiempo. Se ha propuesto que, dado que la formación de recuerdos parece depender de estados transcripcionales modulables que reprimen o activan la expresión de genes implicados en plasticidad neuronal, el mantenimiento de dichos estados durante largos períodos dependería de la activación de mecanismos epigenéticos.

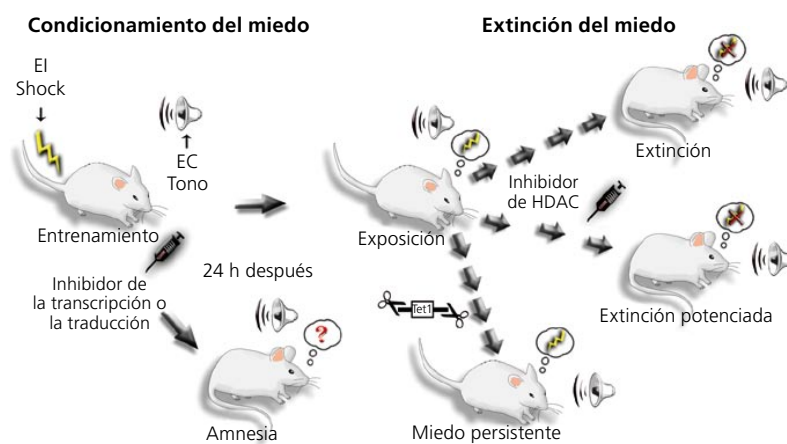


Figura 2. Condicionamiento del miedo y su extinción

Durante la sesión de entrenamiento en la prueba de condicionamiento, el animal recibe una descarga eléctrica (estímulo incondicionado o EI) al mismo tiempo que escucha un tono (estímulo condicionado o EC). 24 horas después se comprueba si el animal ha asociado el tono con la experiencia nociva. Para ello, el animal es expuesto al tono en un contexto distinto al utilizado durante el entrenamiento y se cuantifica el tiempo que permanece inmóvil (*freezing*) como una medida de la fuerza de la memoria asociativa formada. Si inmediatamente después del choque eléctrico se administra un inhibidor de la transcripción o de la traducción, el recuerdo no se consolida y no se forma una memoria que dure 24 h. La parte derecha de la figura muestra el proceso de extinción del miedo condicionado. Tras varias exposiciones al EC, los animales aprenden que la descarga ya no va emparejada con el tono, un fenómeno denominado extinción del miedo. Estudios recientes indican que el proceso de extinción se ve potenciado por la inhibición farmacológica o genética de la actividad HDAC (Histone Deacetylase), mientras que la interferencia con otros enzimas epigenéticos, como Tet1, bloquea la extinción dando lugar a una memoria más persistente.

Epigenética y enfermedad

La importancia de los mecanismos de regulación epigenética en el sistema nervioso también se ha puesto en evidencia en multitud de estudios de trastornos neurológicos y psiquiátricos que demuestran que la desregulación epigenética puede ejercer un papel clave en la etiología y progresión de la enfermedad (tabla 1). Cientos de trabajos en los últimos años han relacionado la desregulación epigenética con diversos trastornos del sistema nervioso, desde la adicción a drogas y la esquizofrenia a la depresión. Este es también el caso de los diversos síndromes asociados a discapacidad intelectual provocados por mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en

procesos epigenéticos, tales como los síndromes de Rubinstein-Taybi, de Rett, de Kabuki, de Claes-Jensen y muchos otros.

Otras enfermedades también han sido asociadas a alteraciones epigenéticas aunque en ellas la relación directa entre la cromatina y la enfermedad se desconozca. Dos ejemplos interesantes y de alguna manera opuestos son el *trastorno por estrés postraumático (TEPT)* y la *enfermedad de Alzheimer*. En el primero, una experiencia extremadamente estresante supone una activación patológica de un recuerdo que incluso puede conllevar la sensación de revivir el acontecimiento mediante *flash-backs*. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, la progresiva degeneración

del cerebro produce un deterioro cognitivo grave que es acompañado de una amnesia cada vez más severa y extensa, que finalmente lleva a una pérdida completa de la identidad. La acetilación de las histonas parece estar alterada en ambas condiciones y la inhibición farmacológica o genética de HDAC mejora la capacidad de recuerdo y aprendizaje en modelos animales (Graff y Tsai, 2013b). En el caso del TEPT, los HDACi potencian la capacidad para aprender que el suceso traumático ha cesado, es decir para extinguir el recuerdo traumático. En el caso del Alzheimer, los HDACi mejoran la capacidad para establecer recuerdos incluso en estadios de avanzada neurodegeneración. #

Tabla 1. Cambios epigenéticos encontrados en algunos trastornos del SNC

Enfermedad	Mecanismos implicados
Síndrome de Rett	Déficit en la proteína de unión al DNA metilado MeCP2
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Déficit en la acetiltransferasa CBP o p300
Síndrome ATR-X (α -talasemia)	Déficit en el remodelador de la cromatina SNF2
Síndrome de Coffin-Lowry	Déficit en la quinasa implicada en la fosforilación de histonas
Síndrome de Kabuki	Déficit en la metilación de histonas
Síndrome de Claes-Jensen	Déficit en la demetilasa Kdm5c
Síndrome de Angelman	Déficit en impronta genómica
Síndrome de Kleefstra	Déficit en la metilación de histonas
Síndrome del X frágil	Metilación del DNA, mRNA
Enfermedad de Alzheimer	Modificaciones de histonas metilación del DNA
Enfermedad de Huntington	Modificaciones de histonas metilación del DNA, ncRNA
Trastorno de estrés postraumático (TEPT)	Modificaciones de histonas metilación del DNA,
Autismo	Metilación del DNA
Trastorno bipolar y esquizofrenia	Modificaciones de histonas metilación del DNA, miRNA
Estrés	Modificaciones de histonas metilación del DNA,
Depresión	Modificaciones de histonas metilación del DNA,
Adicción	Modificaciones de histonas metilación del DNA,
Epilepsia	Modificaciones de histonas metilación del DNA, miRNA

► Mecanismos epigenéticos en la formación y mantenimiento de recuerdos

Distintos mecanismos de regulación epigenética se han relacionado directamente con el establecimiento, mantenimiento y acceso a memorias. Entre ellos destacan la acetilación y metilación de histonas y la metilación del DNA. Otros mecanismos menos estudiados, pero quizá no menos importantes, serían la fosforilación y otras modificaciones covalentes de las histonas, la incorporación de variantes de histonas, la remodelación de nucleosomas y los cambios en la estructura tridimensional de la cromatina.

Resultados recientes indican que la metilación del DNA tiene un papel importante en el mantenimiento de las memorias. La metilación de los islotes CpG por metiltransferasas del DNA (DNMT) ha sido tradicionalmente asociada a estados transcripcionales inactivos y está considerada el principal mecanismo epigené-

esencial del cerebro cuya ablación causa amnesia anterógrada (es decir, la incapacidad de recordar nuevos eventos) (Roth *et al.*, 2011).

Los factores epigenéticos implicados en estos cambios aún son en buena medida desconocidos. El laboratorio de Yi Zhang ha identificado recientemente una familia de proteínas, denominadas *Tet* (de *Ten-eleven translocation*), capaz de oxidar el grupo 5mC a 5-hidroxi-metil-citosina (5hmC), una reacción considerada el primer paso para la desmetilación del DNA. Estudios aún más recientes demuestran que la depleción de Tet1 altera la memoria de ratones en experimentos de miedo condicionado. Si tras el condicionamiento, el ratón es sistemáticamente reexpuesto al lugar donde se le dio la descarga en ausencia de la misma, finalmente dejará de expresar miedo a ese contexto, un fenómeno denominado *extinción*. Curiosamente, en ausencia de Tet1 este proceso no ocurre. Estos experimentos indican que la metilación del

tudio es el de las modificaciones postraduccionales del extremo amino-terminal de las histonas, incluyendo la acetilación de lisinas, la fosforilación de serinas y treoninas específicas, la mono, bi y trimetilación de lisinas y argininas, la monoubiquitinación, la poli-ADP-ribosilación, la sumoilación de otros residuos, etc. En particular, la acetilación de histonas ha recibido enorme atención porque la manipulación de las actividades acetiltransferasa (HAT) y desacetilasa (HDAC) de histonas tiene un claro efecto en plasticidad sináptica, memoria y trastornos cognitivos y degenerativos (Graff y Tsai, 2013a). Así, interferir con actividad HAT bloquea la consolidación de la memoria, mientras inhibir la actividad de ciertas HDAC la potencia. Otros estudios se han centrado en la metilación de histonas, un proceso más complejo que la acetilación que puede mediar la represión o activación de la transcripción dependiendo de los residuos implicados y el número de grupos metilo añadidos. Estos estudios no han llegado a clarificar la función exacta que juegan marcas como la trimetilación de la lisina 4 de la histona 3 (H3K4me3) y la dimetilación de la lisina 9 de la histona 3 (H3K9me2) en procesos de aprendizaje dado que incluso su función en la estructura de la cromatina y transcripción se están debatiendo. Otro aspecto de regulación epigenética en el cerebro con creciente relevancia se refiere a los RNA no codificantes (ncRNA). Por ejemplo, un estudio reciente realizado en el grupo de Eric R. Kandel ha demostrado que un novedoso tipo de ncRNA, los piRNA (*piwi-interaction RNA*) participan en la plasticidad sináptica relacionada con la memoria a través de la metilación de regiones reguladoras de la transcripción (Rajasethupathy *et al.*, 2012). Además, se ha comprobado que distintas regiones implicadas en memoria podrían expresar grupos distintos de ncRNA, sugiriendo una visión compleja del papel de los ncRNA dentro del sistema nervioso adulto.

«Estudios futuros deberán determinar el papel preciso que tienen las modificaciones epigenéticas en plasticidad neuronal, memoria y enfermedad mental.»

tico responsable de perpetuar el fenotipo celular durante toda la vida de la célula. Sin embargo, recientemente se ha observado que el DNA metilado puede reconvertirse a DNA no metilado. Lo más llamativo de este proceso es que únicamente se ha encontrado en el sistema nervioso maduro, y durante las primeras etapas de la embriogénesis. Más aún, estos cambios en la metilación del DNA podrían producirse en genes asociados a la memoria en respuesta a actividad neuronal. Un ejemplo claro son los cambios encontrados en la metilación de los promotores reguladores de la transcripción de la neurotrofina BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), un factor clave para la plasticidad sináptica y el establecimiento de memorias. Se ha observado, por ejemplo, que la aplicación de estrés psicosocial de manera prolongada conlleva la metilación de este gen en neuronas del hipocampo, una área

DNA en la cromatina neuronal es más dinámica de lo que pensábamos y parece tener un papel importante en la consolidación, mantenimiento y eliminación de memorias (Zhang *et al.*, 2013). Aún más provocadores son los estudios recientes que relacionan la metilación del DNA con la transmisión de comportamientos entre generaciones, rompiendo viejos dogmas y retornando a una visión lamarckiana en la herencia de ciertas conductas. Por ejemplo, un estudio del pasado año ha demostrado que la desmetilación del DNA en el gen que codifica el receptor olfatorio Olfr151, activado al condicionar el miedo con un olor específico (pero no con otros), podría ser heredada en generaciones futuras y así provocar el rechazo de los hijos a un olor que los padres asociaban al miedo (Dias y Ressler, 2014).

Otro grupo de modificaciones epigenéticas que está siendo objeto de intenso es-

► Futuro de la neuroepigenética: promesas y desafíos

En general, podemos agrupar los numerosos estudios que vinculan la regulación epigenética con el aprendizaje y la memoria en tres líneas de evidencia:

1. **Genética:** Como se ha indicado anteriormente la eliminación de proteínas implicadas en distintas marcas epige-

néticas da lugar a alteraciones en aprendizaje y memoria; normalmente deficiencias, aunque también se han reportado mutaciones que causan un aumento de la memoria.

2. Farmacológica: Numerosos estudios con fármacos que inhiben o activan enzimas que modifican la cromatina han demostrado que existe una interacción entre procesos mnésicos y epigenéticos. Este es el caso, por ejemplo, de fármacos que inhiben la desacetilasa de histonas y la metilación del DNA.

3. Correlativa: Diversos estudios han demostrado que las distintas marcas epigenéticas, como la metilación del DNA y la modificación postraduccional de histonas, son moduladas por experiencias como el aprendizaje. Además, como hemos indicado, diferentes trastornos del sistema nervioso han sido asociados con alteraciones en el marcaje epigenético de la cromatina neuronal.

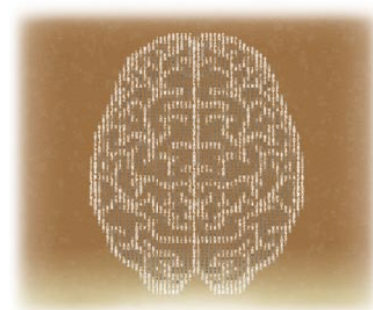
En conjunto, estas tres líneas de evidencia sugieren fuertemente un papel clave de los mecanismos epigenéticos en plasticidad neuronal, procesos mnésicos y la etiología de enfermedades del sistema nervioso. Sin embargo, debemos recordar que la interpretación de los fenotipos cognitivos y conductuales asociados a cambios en actividades epigenéticas (es decir, los experimentos resumidos en las primeras dos líneas de evidencia) debe tener en cuenta que las proteínas implicadas en estos procesos son frecuentemente multifuncionales e interaccionan con muchas otras moléculas, contando frecuentemente con numerosos sustratos no histónicos.

Por otra parte, aunque la evidencia correlativa ha sido a menudo interpretada como un indicio de que los cambios epigenéticos son responsables o causan los cambios transcripcionales asociados con la formación de memoria, debemos recordar que dicho papel causal no ha sido claramente demostrado en otros sistemas experimentales más accesibles y es por tanto posible que los cambios reportados sean una consecuencia en lugar de una causa de la activación génica (López-Atalaya y Barco, 2014).

Estudios futuros deberán clarificar estas cuestiones y determinar el papel preciso que juegan las modificaciones epigenéti-

cas en plasticidad neuronal, memoria y enfermedad mental.

La rápida evolución y refinamiento de las tecnologías dirigidas al análisis global del genoma basadas en técnicas de secuenciación masiva (NGS) está revolucionando el campo de la epigenética. La tendencia también ha alcanzado el campo de la neuroepigenética existiendo actualmente numerosos estudios dirigidos a describir el *epigenoma cerebral*. Estos datos globales sentarán las bases para integrar los mecanismos reguladores permitiendo definir con mayor exactitud las bases epigenéticas de procesos cerebrales y enfermedades neurológicas.



Otra importante área de desarrollo en epigenética que promete tener un gran impacto en neurociencias, particularmente en terapia génica son las nuevas herramientas biotecnológicas enmarcadas en el llamado *EpiEditing*. Uno de los ejemplos más recientes de la utilización de esta técnica ha sido la manipulación del gen *FosB* a través de cambios en la metilación de histonas de manera restringida, modificando exclusivamente la epigenética de este *locus*. Con ellos se consiguió reducir el desarrollo de dos condiciones patológicas, la depresión y la adicción a la cocaína, en modelos murinos (Heller *et al.*, 2014), lo que abre nuevas e insospechadas posibilidades para combatir estos trastornos del comportamiento.

Aún desconocemos muchos e importantes aspectos del papel que desempeña la regulación epigenética en procesos de aprendizaje y memoria. El incremento exponencial de estudios en el campo ha revelado mecanismos impensables hasta hace poco, como la posible transmisión transgeneracional de rasgos conductuales mediante cambios epigenéticos en la línea germinal y la existencia de cambios sorprendentemente dinámicos en la metilación del DNA neuronal. El área de estu-

dio se encuentra en plena ebullición y puede aportar nuevas y revolucionarias ideas acerca de los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de aprendizaje y otros aspectos de nuestra conducta. #

Beatriz del Blanco,
Alejandro Medrano
y Ángel Barco

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS
CSIC-UMH
SANT JOAN D'ALACANT, ALICANTE

► Bibliografía

- Barondes S.H., Jarvik M.E.: «The influence of actinomycin-D on brain RNA synthesis and on memory». *J Neurochem* 1964; 11: 187-95.
- Dias B.G., Ressler K.J.: «Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations». *Nat Neurosci* 2014; 17: 89-96.
- Graff J., Tsai L.H.: «Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin». *Nat Rev Neurosci* 2013a; 14: 97-111.
- Graff J., Tsai L.H.: «The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers». *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013b; 53: 311-30.
- Heller E.A., Cates H.M., Pena C.J., Sun H., Shao N., Feng J., Golden S.A., Herman J.P., Walsh J.J., Mazei-Robison M. *et al.*: «Locus-specific epigenetic remodeling controls addiction- and depression-related behaviors». *Nat Neurosci* 2014; 17: 1720-7.
- Kandel E.R.: «The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses». *Science* 2001; 294: 1030-8.
- López-Atalaya J.P., Barco A.: «Can changes in histone acetylation contribute to memory formation?». *Trends Genet* 2014; 30: 529-39.
- Rajasethupathy P., Antonov I., Sheridan R., Frey S., Sander C., Tuschl T., Kandel E.R.: «A role for neuronal piRNAs in the epigenetic control of memory-related synaptic plasticity». *Cell* 2012; 149: 693-707.
- Roth T.L., Zoladz P.R., Sweatt J.D., Diamond D.M.: «Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder». *J Psychiatr Res* 2011; 45: 919-26.
- Schmitt M., Matthies H.: «Biochemical studies on histones of the central nervous system. III. Incorporation of [14C]-acetate into the histones of different rat brain regions during a learning experiment». *Acta biologica et medica Germanica* 1979; 38: 683-9.
- Sweatt J.D.: «The emerging field of neuroepigenetics». *Neuron* 2013; 80: 624-32.
- Zhang R.R., Cui Q.Y., Murai K., Lim Y.C., Smith Z.D., Jin S., Ye P., Rosa L., Lee Y.K., Wu H.P. *et al.*: «Tet1 regulates adult hippocampal neurogenesis and cognition». *Cell Stem Cell* 2013; 13: 237-45.