



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Cuernavaca, Morelos, 7 de diciembre de 2020

Dr. Gerardo Maldonado Paz
Jefe de Programas Educativos
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis “**La memoria: un legado procarionte**” que presenta el alumno:

Víctor Manuel Juárez Martínez

para obtener el grado de Maestro/a en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

El alumno presenta una tesis en la que se plantea adecuadamente un problema y una pregunta de investigación y en la que se presenta una hipótesis original y plausible sobre el origen evolutivo de los procesos moleculares y epigenéticos en procariontes ancestrales. Durante el desarrollo de la tesis, el alumno presenta evidencia obtenida de una gran diversidad de estudios empíricos sobre procesos moleculares y epigenéticos tanto de procariontes actuales como de eucariontes unicelulares y multicelulares actuales que sugiere fuertemente que dichos procesos moleculares tuvieron algún ancestro común por compartir, ya sea procesos como la metilación del ADN o moléculas compartidas entre los diferentes grupos. La tesis está bien estructurada, el problema bien planteado y se ha hecho una revisión muy detallada de procesos moleculares implicados en la memoria de largo plazo en diversos taxones. La evidencia y la argumentación son convincentes por lo que la hipótesis está bien sustentada.

Sin más por el momento, quedo de usted

A t e n t a m e n t e

Dr. Germán Octavio López Riquelme
Laboratorio de Socioneurobiología
CINCCO, UAEM



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GERMAN OCTAVIO LOPEZ RIQUELME | Fecha:2021-06-10 12:39:24 | Firmante

up1GYNZS81B5UtQlsrXnsrbMCfesL9UaUveaXDfa6nbd2JySR7g5tAxDZzbW4rhtsvzHNyqgXvVZE+Z02hyNnS5EeZHGZ7LNFSnu9sdx9R6v5Pj5bTENRL+iuazFAskx8U6jyybLbSqHSTovibGJcRcLPrhiSbl/aV4o3neKloOFk9ghg3aRrOTtVx/yVaHS5lixF/X7ZgAXRgrr57Uu8HEqc3Wc7RcJ8ONOkSggUt9SYmjmZ848KPRPq85D5wUa+42Bt3XmkGXSEOGYFZYq5aaARFoUMDEOLPUGPCro8thBNPFJRDFQ72HRsvjlz/HRynqzzy1SBVcEoJxic/WFw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



uTV8ZS

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/VifBy7hRRmHv7gZHaOu1X53YvNaE8M0i>



11 de mayo del 2021

Dr. Gerardo Maldonado Paz
Jefe de Programas Educativos
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis
La memoria: un legado procarionte

que presenta el alumno

Víctor Manuel Juárez Martínez

para obtener el grado de Maestro en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

El trabajo final ha sido revisado en dos ocasiones y considero que el alumno ha cumplido con las observaciones que le hice para mejorar la calidad global del documento. Aunque no estoy calificado para seguir de forma estrecha los aspectos técnicos del argumento, el texto es suficientemente claro y está estructurado de manera lógica, lo que permite captar la idea general del mismo. La tesis presentada hace un cuestionamiento original sobre el origen evolutivo de la memoria, y la continuidad explicativa por medio de mecanismos comunes en una amplia variedad de organismos, y defiende su hipótesis profusamente y con una amplia bibliografía de respaldo. El estudiante claramente domina la materia, lo cual es loable dado su origen disciplinar de licenciatura.

Aunque hubiera preferido un formato de tesis a manera de artículo, con una vocación interdisciplinaria más evidente, creo que el trabajo abre la posibilidad real de un diálogo interdisciplinario ---en mi caso, con la filosofía como interlocutor. En este sentido, el punto más débil que detecto en el trabajo es el uso acrítico del concepto 'experiencia', ya que el alumno, al parecer, lo utiliza para explicar la forma en que el organismo aprende y asegura su supervivencia (en función de las variaciones del medioambiente), pero predica este concepto de todo el continuo de organismos: desde plantas y organismos unicelulares hasta el ser humano. Esto plantea de inmediato la pregunta sobre la naturaleza de la experiencia en seres filogenéticamente lejanos del ser humano (saber si, por ejemplo, la experiencia implica una conciencia o un elemento fenoménico o cualitativo), lo cual no es abordado por el estudiante ni parece que le parezca un problema.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

CINCCO | CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS COGNITIVAS



Por el lado encomiable, celebro la discusión sobre los criterios de identidad requeridos para establecer al organismo (y sus sub-elementos) como unidad funcional, lo cual es un problema ontológico y epistemológico, pues los límites entre elementos y agregados a diversas escalas parecen fluctuar según distintos criterios y el tipo de análisis que se lleve a cabo. Finalmente, el trabajo es estimulante y provoca la reflexión, lo cual es también una razón importante para considerar el trabajo digno de alabanza.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente,

e-firma

Dr. Juan Carlos González González
Profesor-Investigador de Tiempo Completo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JUAN CARLOS GONZALEZ GONZALEZ | Fecha:2021-05-12 11:40:19 | Firmante

ITQwqswRvWLTxixWPyxAzfvBtJBKZ3V3Nm0T3oX8tiXSrElaw4ouSuMPczvpeTWXtRQZqOZ8Wf0Dp9nylQy+V+eEXeYdl0/EeDD+bZDy32j1BOFsis7O3XxxjOmTpLhNv2InurAky5fRLnjYD8F4x4BLMgApYpQh4zxiyLbRwWvo8nj0AyiwRcbVScs9j1mmyZOds1ShkOQeD0dgNhQPvQa6MnjnueUwnEPZvVT0vI2EB5N4iLKcA0di4Se8tJsJrU0n5BXbu/AOk7Y87/ISlpePWgyZcVOHkTpVwc9G+MK+91ahqCB9xbiuEJAk0SAj/tW7QEUEQJt1BKWQuSf9w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



TQgbRF

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/E4lvHnijLtarcvicZXluszX9Bwv9x656>





Febrero 17 2021.

Dr. Gerardo Maldonado Paz
Jefe de Programas Educativos
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis “LA MEMORIA: UN LEGADO PROCARIONTE” que presenta el alumno

Víctor Manuel Juárez Martínez

para obtener el grado de Maestro/a en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente: El trabajo de revisión es completo, e interesante en mostrar evidencia empírica sobre metilación de ADN en grupos taxonómicos ancestrales y su relación con la función sináptica neuronal. Los mecanismos son conservados en los diferentes fila y una consecuencia es la expresión de memoria. Considero que el trabajo de revisión y el desarrollo tiene un nivel adecuado para una tesis de maestría.

Sin más por el momento, quedo de usted

A t e n t a m e n t e

Dra. Ma. Marcela Osorio Beristain



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIA MARCELA OSORIO BERISTAIN | Fecha:2021-02-17 18:35:00 | Firmante

hAqSTD6d3LNU0TuQs2KJgAIL2YkDuIOGRaDQa9aIPqaycWZCDEIf0WpFBB73H4L+yIU4FiYP4JuHwsSi7t5LTlijY0+dul6d3SiDnAkWDLtCrFETRUjHk4G18YycGDxN2g5ivobuKswkQeZkJbmdL0tqG5802cwz8O9xN6aXm1VNln0zvtgh8tGpZQ4Origx11GSU9kS7HNMyvUuriaXEigTQmSveb5uO5cnQLvzJJS95dF9sAxrs/o0FG3ZtS/NRJG1OZ/cennSEn4uiF/GIWtvrYgm9AxsRozoA+8oCKheJzJdqCpGQCeqzqraS356j5L1098ZMg5kF2Abk3bKg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



GPnA2W

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/DBJjHG6eOULmw0CQna8OURbRBSPxR0m6>



21 de abril de 2021

Dr. Gerardo Maldonado Paz
Jefe de Investigación y Posgrado
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis “**La memoria: un legado procarionte**” que presenta el alumno:

Víctor Manuel Juárez Martínez

para obtener el grado de Maestro/a en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

- El trabajo cubre los requisitos señalados en los lineamientos académicos del Programa de la Maestría en Ciencias Cognitivas.
- El estudiante solventó las sugerencias realizadas al texto.
- Se trata de un tema relevante para la reflexión en el marco de las Ciencias Cognitivas.
- El planteamiento de la investigación está debidamente sustentado.
- El aparato crítico, tablas y figuras parten de una adecuada revisión bibliográfica y se encuentran en el formato correspondiente.
- La estructura es coherente y bien llevada.
- Los datos recabados pueden contribuir al estudio de los mecanismos epigenéticos de la memoria.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente

(e.firma UAEM)

Dra. Diana Armida Platas Neri



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

DIANA ARMIDA PLATAS NERI | Fecha:2021-04-22 14:56:14 | Firmante

he8/Ndlxl6msd0xecnOM6yYx8WHl0F6W7GA9wt+ZEJxKn9W7/AH/mewhqXgpaUIT1XZghAoSCaC1xUWRXcwwgJg5UyrHWfdhfZsBYjc1IQY8gGk/DQWYJ72E0W/LiNzF5Xe6HSgHh1j7u+2h+xBn/4BjWLh4BKAM9UEFNyG50cUi4ptacOtiji5Bd5uiKKQji1jxbG3F1wHNYO/IRKHdUV9n5GU/JDxGlp3II9irY6GKSyFMd+jebklmkK6bGajVWP+79XncjGb5PohGm1W+eXj+ymKuXbXFNqvQt6b9VrB+0Bc0wAQUAgeDvSMtJBHM5HSw2aka5O7Fy0OITtwg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[igBRdr](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/gXuLoZFUiPYSQk0jNXRekcBRoCpm8rgJ>





Universidad Autónoma del Estado de Morelos

MAESTRÍA EN CIENCIAS COGNITIVAS

LA MEMORIA: UN LEGADO PROCARIONTE

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
COGNITIVAS

PRESENTA:

Víctor Manuel Juárez Martínez

Director de Tesis: Dr. Germán Octavio López Riquelme

Comité Tutorial: Dra. Diana Armida Platas Neri

Dr. Juan Carlos González González

Dr. Arriano Eugenio Benito Frixione Garduño

Dra. María Marcela Osorio Beristain

Cuernavaca, Morelos.

Mayo, 2021

A mi madre

Índice

Capítulo 1

Neurobiología evolutiva de la memoria

1. Relevancia evolutiva y función adaptativa de la memoria.....	8
1.1. Sistemas de la memoria de largo plazo.....	9
1.2. Plasticidad sináptica: mecanismo universal de la memoria.....	11
1.3. Mecanismos de la memoria implícita de largo plazo.....	14
1.4. Mecanismos de la memoria explícita de largo plazo.....	16

Capítulo 2

Planteamiento del problema y metodología

2. Planteamiento del problema.....	19
2.1. Pregunta de investigación.....	21
2.2. Hipótesis.....	21
2.3. Objetivo general.....	21
2.3.1. Objetivos específicos.....	21
2.4. Justificación.....	22
2.5. Método de investigación.....	22

Capítulo 3

Origen procarionte de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo

3. Introducción.....	24
3.1. Mecanismos epigenéticos.....	25
3.1.1. Metilación del ADN.....	26

3.1.2. Modificación de histonas.....	27
3.2. Mecanismos epigenéticos de la memoria explícita de largo plazo.....	27
3.2.1. Metilación del ADN en la memoria de largo plazo.....	29
3.2.2. Acetilación de histonas en la memoria de largo plazo.....	30
3.2.3. Metilación de histonas en la memoria de largo plazo	32
3.2.4. Fosforilación de histonas en la memoria de largo plazo.	33
3.3. Mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica en metazoarios.....	35
3.4. Mecanismos epigenéticos en eucariontes unicelulares.....	42
3.4.1. Mecanismos epigenéticos del desarrollo en parásitos protozoarios.....	43
3.5. Memoria epigenética transcripcional.....	45
3.5.1. Memoria epigenética transcripcional <i>GAL</i> en <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	47
3.5.2. Memoria epigenética transcripcional <i>INO1</i> en <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	47
3.6. Mecanismos epigenéticos en procariontes.....	50
3.6.1. Mecanismos epigenéticos del desarrollo en bacterias.....	51
3.6.2. Memoria epigenética transgeneracional en <i>Escherichia coli</i>	53
Discusión.....	57
Conclusión.....	63
Referencias bibliográficas.....	66

Resumen

La memoria es una capacidad biológica que se encuentra presente en los organismos vivos. Su relevancia evolutiva radica en que posibilita la capacidad de retención del aprendizaje basado en la experiencia por periodos variados de tiempo, desde segundos hasta años, de acuerdo con la constitución fisiológica propia del organismo. Esta capacidad tiene como consecuencia el incremento del éxito reproductivo para la supervivencia. Históricamente, se ha estudiado y definido la memoria desde una perspectiva puramente neuronal, la cual describe sus mecanismos celulares, moleculares y epigenéticos, en organismos modelo como especies de invertebrados y vertebrados superiores. Donde los protocolos de aprendizaje asociativo y no asociativo, reclutan los mismos mecanismos epigenéticos y moleculares durante la formación de la memoria de corto y largo plazo. Por ejemplo, la memoria de corto plazo implica cambios locales en la actividad de neurotransmisores. Mientras que la memoria de largo plazo implica modificaciones fenotípicas estructurales, como la formación de plasticidad sináptica que tiene por consecuencia el reforzamiento de la memoria. Para que esto ocurra es necesario que a las modificaciones de corto plazo les sigan mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica, que codifican los factores de crecimiento que inducen las modificaciones estructurales de la plasticidad sináptica. Estos mecanismos epigenéticos tienen lugar en el núcleo celular de las neuronas reclutadas en los circuitos de la memoria. A pesar del nivel de conservación que tienen los mecanismos epigenéticos de la plasticidad sináptica en las especies con sistema nervioso, no ha sido postulada hipótesis alguna para explicar su origen evolutivo, y que permita entender cómo los mecanismos de regulación de la expresión génica se llegaron a conservar hasta las neuronas, donde cumplen la función de producir una forma de plasticidad fenotípica como es la plasticidad sináptica. En este trabajo se propone una hipótesis teórica que pueda ayudar a resolver tal cuestión. La hipótesis afirma que los mecanismos epigenéticos de expresión génica de la plasticidad sináptica en la memoria de largo plazo, descienden de los organismos procariontes, y que se han conservado a través de un largo y lento proceso evolutivo que implica también novedades evolutivas como la aparición de los primeros sistemas nerviosos y sinapsis. Para descender a tan ancestral nivel de la escala filogenética, se ilustra en este trabajo el nivel de conservación de las funciones adaptativas de los mecanismos epigenéticos de la expresión génica, tanto en procesos de plasticidad sináptica en organismos con sistema nervioso, como de plasticidad fenotípica adaptativa en especies de metazoarios basales y eucariontes unicelulares. Al igual, se presentan ejemplos de cómo los mecanismos epigenéticos de la expresión génica también son susceptibles de producir formas de memoria de largo plazo en eucariontes unicelulares como levaduras, y en organismos procariontes como bacterias. En lo que se conoce como memoria epigenética transcripcional o transgeneracional, la cual consiste en la formación de fenotipos adaptativos inducidos por la experiencia de estímulos ambientales, donde los patrones de expresión génica que se producen son heredados tras la división celular, para la formación de memoria de largo plazo a nivel poblacional a través de los mismos mecanismos epigenéticos que producen la plasticidad sináptica de la memoria neuronal de largo plazo.

Capítulo 1

Neurobiología evolutiva de la memoria

1. Relevancia evolutiva y función adaptativa de la memoria

Los organismos biológicos se adaptan naturalmente a las fluctuaciones ambientales y a los estímulos estresores de los nichos ecológicos que habitan. En este sentido, la memoria se considera un mecanismo cognitivo fundamental para que los organismos puedan asegurar la supervivencia y el éxito reproductivo, haciendo uso de diversas estrategias conductuales. Y su evolución data de cientos de millones de años, desde especies ancestrales a las actuales (Graham, Murray & Wise, 2017). Desde un punto de vista biológico, se atribuye capacidades de memoria a un organismo, cuando existe una salida conductual adaptativa ante una situación ecológica específica, que puede ser atribuida a una experiencia previa (Crystal & Glanzman, 2013).

La evolución del sistema nervioso ha ido de la mano de la evolución de la memoria neuronal. Esta compleja estructura fisiológica está altamente organizada y tiene una historia evolutiva de más de 500 millones años (Ghysen, 2003). Sus principales funciones son la coordinación de la actividad motora y el procesamiento de la información sensorial, a través de mecanismos de transmisión de señales eléctricas y químicas (Keijzer, van Duijn & Lyon, 2013). El sistema nervioso detecta los cambios ambientales y trabaja en conjunto con el sistema endocrino para generar amplios repertorios de conductas adaptativas en diferentes contextos ecológicos (Finger, 2001; Kording, 2007). Su relevancia evolutiva radica en la capacidad de plasticidad y aprendizaje, lo cual infiere ventajas a los organismos que poseen un sistema nervioso, en conductas como la búsqueda de alimento, la coordinación de movimientos finos, conductas de escape o la depredación (Mobbs et al. 2018; Monk & Paulin, 2014; Schlosser, 2018). Es así que, por millones de años, la selección natural ha actuado sobre el sistema nervioso, propiciando la evolución de complejas capacidades de percepción, visión, memoria, audición, interacción social, coordinación motora y comunicación (Rattenborg & Martínez-González, 2011).

Los componentes sobre los cuales se construye un sistema nervioso anteceden a la aparición del mismo. Incluso es posible rastrear dichos componentes hasta organismos sin sistema nerviosos, como son la aparición de la comunicación eléctrica por canales de sodio en bacterias, o la evolución de genes y proteínas proto-sinápticas en eucariontes unicelulares (Burkhardt & Sprecher, 2017; Moroz, 2009; Ryan & Grant, 2009). Estos principios biológicos de herencia y acumulación de novedades evolutivas a través de la filogenia, han generado que tanto múltiples formas de memoria como sus mecanismos genéticos y moleculares, se encuentren ampliamente distribuidos en la naturaleza. En diversas especies

que van desde moluscos, artrópodos, aves hasta mamíferos superiores, y donde cada tipo de memoria cumple funciones específicas y adecuadas para los retos que presenta el nicho ecológico de cada especie (Glanzman, 2010; Graham, Murray & Wise, 2017).

En la Figura 1 se muestran algunos ejemplos sobre la especialización de los sistemas de memoria en mamíferos superiores. Donde la evolución de la memoria espacial de navegación en roedores derivó en la evolución de formas de memoria sofisticadas para fines de competencia, forrajeo y posteriormente memoria subjetiva en primates superiores (Fortin, Agster & Eichenbaum, 2002; Llano et al. 2010). En este sentido, la memoria episódica en primates permite recordar los lugares donde se ha almacenado alimento, y también se encuentra presente en aves (Martin-Ordas et al. 2010; Rattenborg & Martinez-Gonzalez, 2011). Al igual, la memoria de navegación espacial está presente en insectos invertebrados (Collett et al. 2013; Jackson & Ratnieks, 2006).

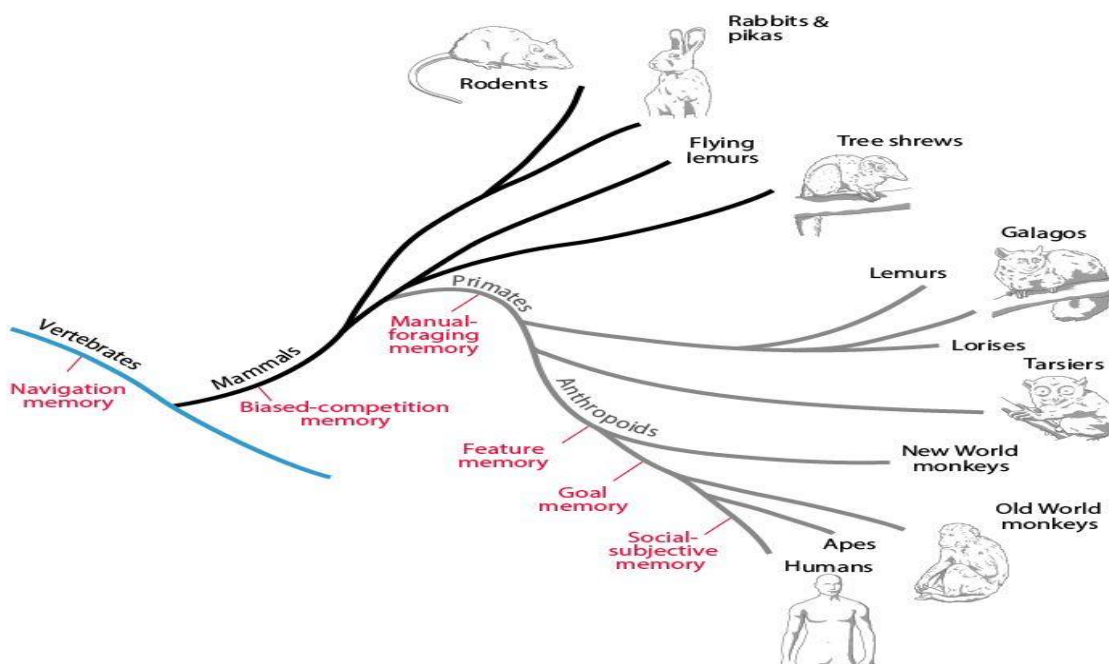


Figura 1. Árbol filogenético de la evolución de las funciones adaptativas de la memoria en especies de mamíferos vertebrados roedores y primates. Recuperado de Graham, Murray & Wise (2017).

1.1. Sistemas de la memoria de largo plazo

El hecho de que la memoria sea un mecanismo cognitivo relevante y de interés general por parte de la comunidad científica, ha derivado en grandes esfuerzos de investigación en diversas disciplinas científicas por entender la naturaleza y funcionamiento de sus mecanismos, en diferentes niveles que van desde el evolutivo, ecológico, conductual al nivel celular, molecular y genético (Asok et al. 2018). Los resultados de estas investigaciones han

producido la evidencia empírica necesaria para categorizar la memoria en sistemas generales y subsistemas, y para especificar sus funciones (Klein et al. 2002; Schacter, 2002). En la Figura 2 se ilustra un esquema taxonómico de la memoria de largo plazo en dos subsistemas generales que son la memoria explícita o declarativa y la memoria implícita o no declarativa (Eichenbaum, 2002).

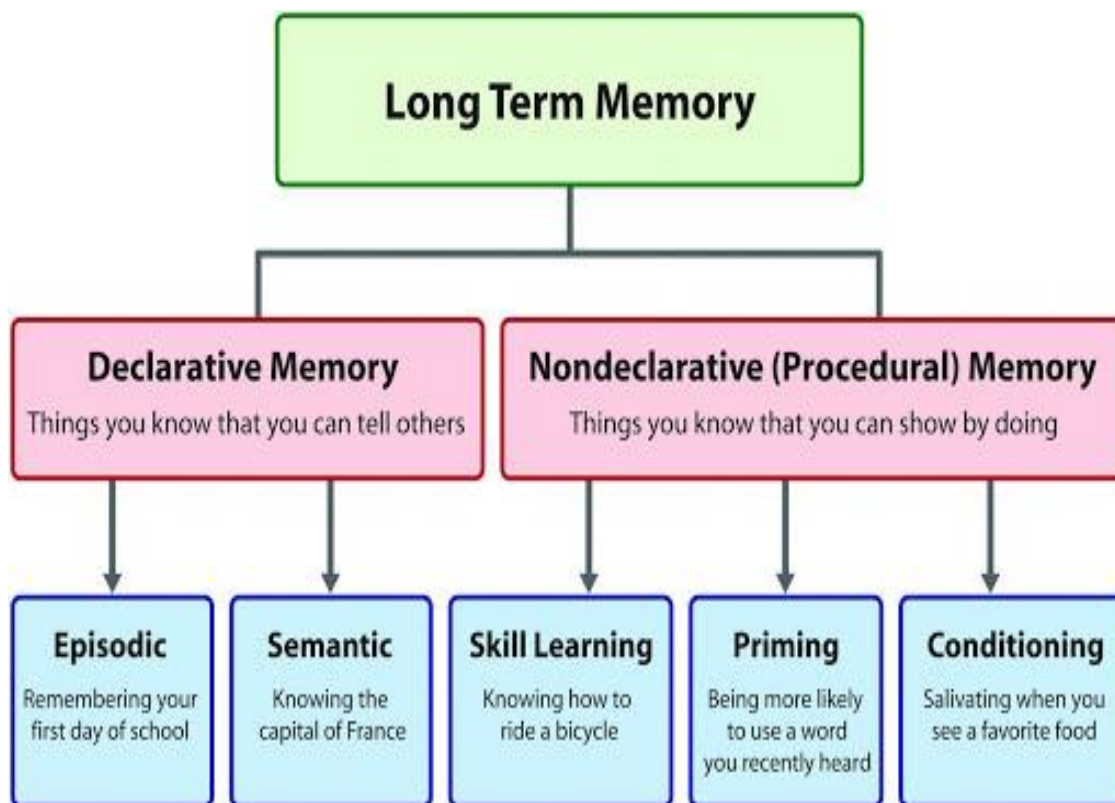


Figura 2. Esquema taxonómico de la memoria de largo plazo. La cual se divide a su vez en memoria declarativa o explícita, la cual se subdivide en memoria episódica y semántica. Y la memoria no declarativa o implícita con sus funciones particulares como el aprendizaje motor y el condicionamiento. Recuperado de Eichenbaum (2002).

La memoria implícita no declarativa o refiere a la capacidad de retención temporal del aprendizaje adquirido a través de experiencias perceptivas o motoras básicas. Se considera no declarativa ya que no requiere remembranza consciente (Squire & Dede, 2015). Por el contrario, la memoria explícita o declarativa sí requiere del uso consciente del aprendizaje adquirido, e implica comunicación entre áreas cerebrales superiores como el hipocampo y otras áreas corticales (Schott et al. 2005). Mientras que la memoria implícita está integrada en varios niveles del sistema nervioso central, e involucra estructuras más vestigiales y ancestrales como las vías reflejas, el cuerpo estriado, el cerebelo y la amígdala (Kukushkin & Carew, 2017).

La memoria explícita incluye el conocimiento consciente que se posee sobre individuos, objetos y lugares, y se clasifica en dos subsistemas: memoria episódica y memoria semántica (Schacter, 2002). La memoria episódica permite la remembranza de eventos y experiencias individuales y específicas. Mientras que la memoria semántica se utiliza para hechos de carácter general (Kandel, Dudai & Mayford, 2014). La formación de la memoria implícita requiere tiempo para su adquisición y consolidación, mientras que la memoria explícita es de naturaleza más inmediata, e implica un menor costo metabólico (Kandel, Dudai & Mayford, 2014; Squire, 2004). En ausencia de estimulación y entrenamiento constante, la memoria explícita se desvanece relativamente rápido. Sin embargo, la memoria implícita es mucho más robusta y duradera. Por lo que puede mantenerse durante gran parte de la vida de un organismo, incluso en ausencia de estimulación y entrenamiento (Abbott & Nelson, 2000; Abraham, 2008).

1.2. Plasticidad sináptica: mecanismo universal de la memoria

Se considera a la plasticidad sináptica como el mecanismo universal de la memoria de largo plazo. Es un mecanismo adaptativo que se encuentra en todas las especies con sistema nervioso que se han servido como organismos modelo en el estudio experimental de la memoria, desde vertebrados superiores hasta invertebrados (Glanzman, 2010). La plasticidad sináptica se define como el mecanismo adaptativo que poseen las conexiones sinápticas del sistema nervioso para verse fortalecidas o debilitadas en respuesta a la estimulación durante los procesos de aprendizaje (Gerrow, 2010; Kandel, 2009). Este mecanismo a su vez, depende de diversos factores sinápticos como son el número de vesículas en cada terminal pre y post sináptica, la probabilidad de las vesículas para liberar neurotransmisores después de un potencial de acción, y el número de neuroreceptores en las terminales pre y postsináptica (Debanne et al. 2003; Kessels & Malinow, 2009).

El fortalecimiento de las conexiones sinápticas a su vez depende de mecanismos epigenéticos que se activan durante la adquisición del aprendizaje, y que generan la plasticidad fenotípica necesaria para la adaptación ante condiciones principalmente de estrés ambiental (Meyer, Bonhoeffer & Scheuss, 2014; Stankiewicz, Swiergiel & Lisowski, 2013). Se dice que es un mecanismo adaptativo porque hace que las modificaciones estructurales inducidas en las neuronas por el aprendizaje puedan persistir por amplios periodos de tiempo. De esta forma el conocimiento adquirido se retiene en forma de memoria de largo plazo (Bailey, Kandel & Harris, 2017; Kandel, 2012).

Como lo ilustra la Figura 3, algunos ejemplos de dichos cambios estructurales son: crecimiento y formación de nuevas espinas dendríticas, formación de nuevos botones sinápticos, y la formación de nuevas conexiones sinápticas (Ho, Lee & Martin, 2011). Para este caso, las modificaciones estructurales son registradas en el roedor *Mus musculus*, posterior a un protocolo de potenciación a largo plazo con estimulación eléctrica en neuronas del hipocampo (Lamprecht & LeDoux, 2004).

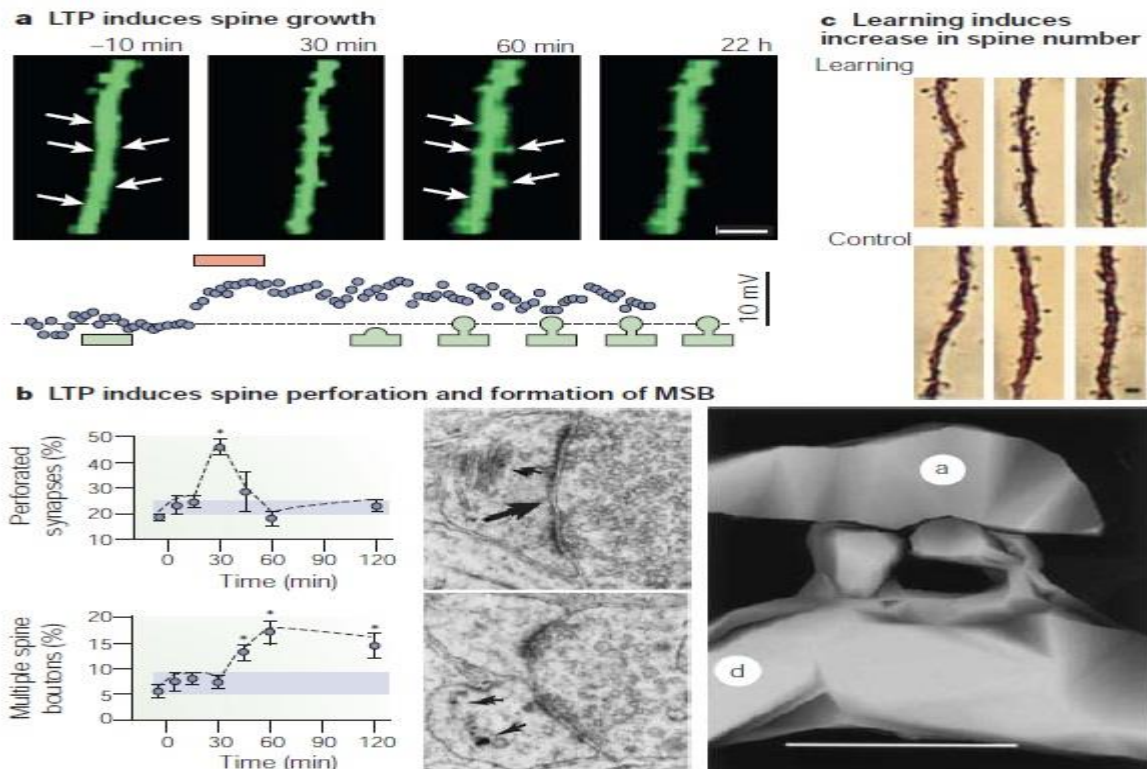


Figura 3. Modificaciones fenotípicas estructurales en las neuronas hipocámpales de *Mus musculus*, después de un proceso de aprendizaje asociativo. a) crecimiento de espinas dendríticas en neuronas postsinápticas por un periodo de 10 min hasta 22hrs, posteriores al condicionamiento, b). perforación y formación de nuevos botones sinápticos que contienen, c). crecimiento de nuevas espinas dendríticas en los axones en comparación al grupo control. Recuperado de Lamprecht & LeDoux (2004).

El mecanismo de plasticidad sináptica ayuda a que la memoria de largo plazo se vuelva más robusta y ha sido ampliamente investigado en especies de insectos, moluscos, roedores y primates (Crystal & Glanzman, 2013). Es por esto que se le considera como el mecanismo universal de la memoria de largo plazo, tanto de la memoria implícita como de la memoria explícita (Martin, Grimwood & Morris, 2000). Además, este mecanismo permite que la memoria de corto plazo de lugar a la formación de la memoria de largo plazo. Al verse reforzadas las conexiones sinápticas por las modificaciones fenotípicas estructurales antes mencionadas, una memoria breve se transforma en una memoria duradera (Norris, 2017).

La memoria de corto plazo involucra, principalmente, cambios locales a nivel de las conexiones sinápticas, vía la liberación de neurotransmisores (Kandel, 2009). Estos cambios son de corta duración y son susceptibles de pasar por dos procesos diferentes: pueden desaparecer o pueden verse reforzados (Abraham, 2008). Cuando los cambios de corto plazo son reforzados se da paso a la memoria de largo plazo, a través de la etapa de consolidación. Este es un proceso que no ocurre en la memoria de corto plazo, sólo acontece cuando el

aprendizaje se torna constante, que los cambios funcionales locales de la memoria de corto plazo son seguidos por mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica, para dar paso a la formación de la memoria de largo plazo. Los mecanismos epigenéticos tienen lugar en el núcleo de las neuronas implicadas en las regiones cerebrales que son reclutadas para el aprendizaje. Estos mecanismos de expresión génica son los que inducen las modificaciones estructurales de la plasticidad sináptica, que son el crecimiento de espinas dendrítica y la formación de nuevas sinapsis (Karpova, Sales & Joca, 2017).

Los resultados experimentales que han permitido descubrir cómo es que las modificaciones sinápticas locales de la memoria a corto plazo dan lugar a la formación de la memoria de largo plazo, no serían posibles sin la experimentación en organismos modelos, como es el caso del molusco *Aplysia californica* (Kandel, 2009). Los mecanismos celulares y epigenéticos de la plasticidad se descubrieron gracias a una serie de estudios pioneros sobre el reflejo de retracción branquial en *Aplysia*. El cual consiste en la contracción del manto del animal, ante un estímulo aversivo, en este caso eléctrico. La investigación reveló que, incluso a formas elementales de aprendizaje no asociativo, subyacen los mismos mecanismos durante la formación de memoria de corto y largo plazo, que en el aprendizaje asociativo (Kandel, 2001; Kim et al. 2003).

Lo anterior se ilustra con el hecho de una sola aplicación de estimulación eléctrica durante el protocolo de condicionamiento es suficiente para la formación de memoria de corto plazo. Mientras que la aplicación constante y sostenida de estimulación eléctrica induce la formación de memoria de largo plazo. En esta condición experimental en *Aplysia*, respuesta conductual adaptativa consiste en la reducción en la tasa de respuestas del reflejo de contracción. Lo que permite al organismo reducir su gasto metabólico ante un estímulo no letal mediante el aprendizaje por habituación (Bailey, Kandel & Harris, 2017).

La Figura 4 ilustra la relativa simplicidad de los circuitos neuronales implicados en la plasticidad sináptica del reflejo de retracción branquial en *Aplysia*. Gracias a la relativa simplicidad del sistema nervioso de *Aplysia* fue posible reducir el análisis experimental de los mecanismos de la memoria de corto y largo plazo, a niveles los de organización celular, molecular y epigenético (Lee et al. 2008). El modelado in vitro de este sistema de memoria simplificado reproduce coherentemente los resultados de las condiciones experimentales con entrenamiento conductual. En ambas condiciones, una sola aplicación de serotonina produce cambios locales de corto plazo, mientras que la aplicación repetida y espaciada del neurotransmisor, produce plasticidad sináptica de largo plazo que puede durar por más de una semana. Al reemplazar la estimulación eléctrica con aplicaciones de serotonina, la cual es liberada normalmente por la estimulación eléctrica, fue posible aislar la respuesta conductual del organismo, a un circuito neuronal aislado (Antonov et al. 2011; Kandel, 2001).

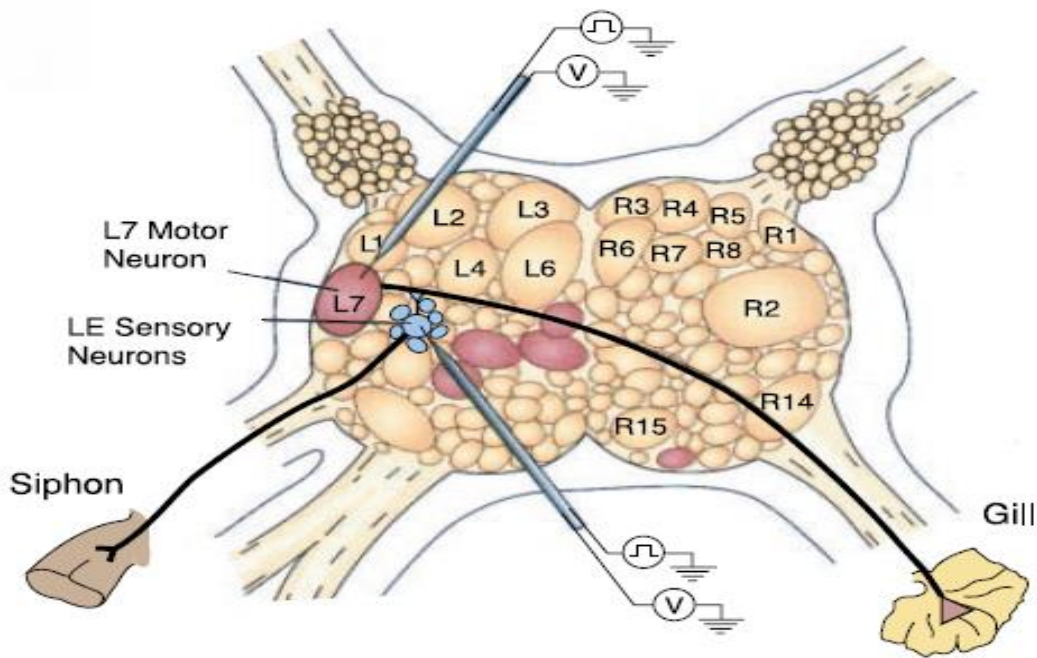


Figura 4. Circuito neural del reflejo branquial en *Aplysia*. La neurona sensorial en color azul, que forma sinapsis con la neurona motora L7 en color morado, es estimulada eléctricamente con un electrodo intracelular. Un microelectrodo en la neurona motora registra el potencial sináptico que se produce por acción del potencial de acción de la neurona sensorial. Esto reproduce el reflejo de contracción de una manera simplificada. Recuperado de Kandel (2001).

1.3. Mecanismos de la memoria implícita de largo plazo

La formación de la memoria de largo plazo, sea implícita o explícita, requiere de la síntesis de proteínas (Blaze & Roth, 2013). Como se ilustra en la figura 5, la estimulación repetida mediante la aplicación de serotonina, tiene como efecto el aumento en niveles de AMP cíclico (cAMP). Dicha estimulación constante produce que las subunidades catalíticas de la proteína quinasa PKA recluten otra proteína quinasa denominada MAPK. Lo que produce la translocación de la quinasa MAPK en el núcleo de la neurona, donde fosforila los factores de transcripción CREB. Lo anterior hace que se activen mecanismos de regulación de la expresión génica de los genes CRE. La expresión de estos genes produce la síntesis de las proteínas que generan las modificaciones estructurales de la plasticidad sináptica (Antonov et al. 2010; Sultan & Day, 2011). Los genes CRE son lo que se conoce como una secuencia de ADN, mientras que CREB1 es un factor de transcripción que se une a la secuencia CRE para regular el proceso de transcripción génica. Así, CREB1 funciona como un activador transcripcional en el momento de ser fosforilado por las proteínas quinasas PKA, MAPK o CaMKII, para dar lugar a la formación de plasticidad (Bailey & Kandel, 2008; Baumgärtel & Mansuy, 2012).

Estudios farmacológicos han reportado que el bloqueo de la unión de CREB1 a CRE impide la formación de la memoria implícita de largo plazo en *Aplysia*. Esto imposibilita la expresión

génica y la traducción de las proteínas que generan las adaptaciones fenotípicas de la plasticidad sináptica (Cai, Chen & Glanzman, 2008; Kandel, 2012). Estos protocolos de investigación en llevaron al descubrimiento de que las funciones de los factores CREB en la plasticidad sináptica se encuentran conservadas en los mecanismos de plasticidad en vertebrados e invertebrados (Glanzman, 2010).

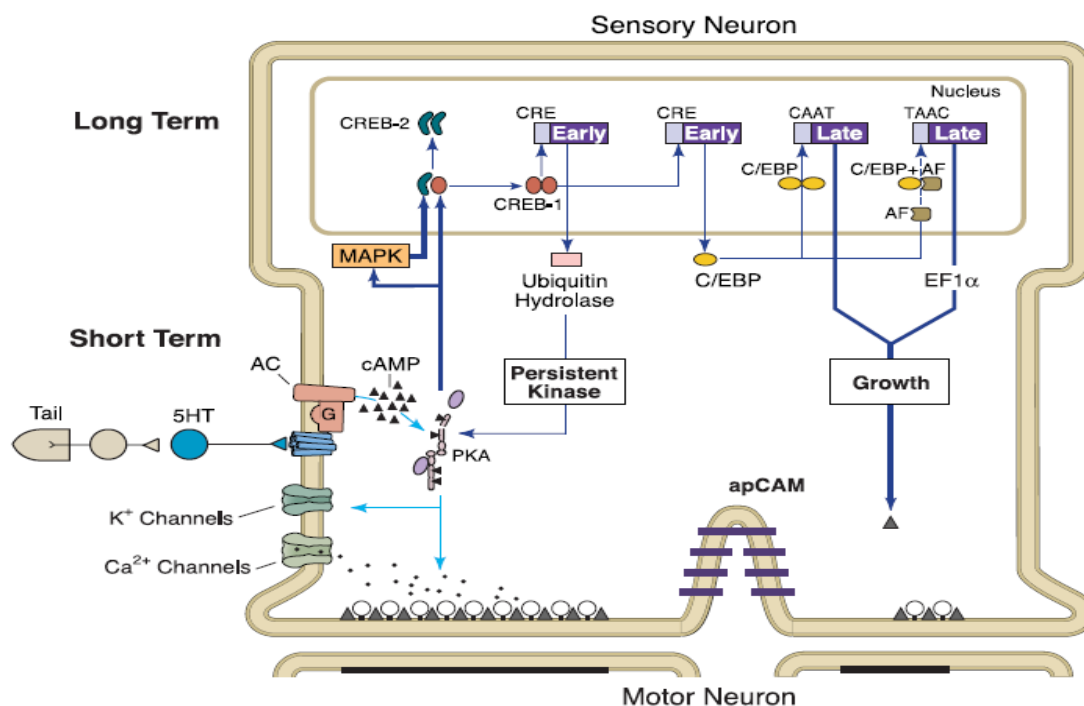


Figura 5. Modelo de los mecanismos de la memoria implícita de largo plazo en *Aplysia*. Se aprecian los mecanismos a nivel membranar que subyacen a la memoria de corto plazo, así como las vías de señalización que ponen en marcha la maquinaria genética de los mecanismos de regulación y transcripción génica. Los cuales son responsables de la producción de los factores de crecimiento que conforman la plasticidad sináptica, como el crecimiento de espinas dendríticas o la formación de nuevas conexiones sinápticas. Recuperado de Kandel (2001).

Como se observa, la función de los factores de transcripción CREB1 es sumamente importante. Su actividad conduce a la expresión de C/EBP, gen cuya expresión se ha demostrado ser crítica para la formación de memoria de largo plazo (Lee et al. 2008). En este sentido, la actividad del factor de transcripción CREB1 activa genes que traducen a las proteínas que generan el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas en los circuitos neuronales reclutados (Kandel, 2014). La investigación experimental sobre los mecanismos celulares de la formación de memoria implícita de largo plazo en *Aplysia* y en otros organismos modelo, como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, se han enfocado principalmente en la actividad del factor de transcripción CREB-1 (Skoulakis & Grammenoudi, 2006). Posteriores investigaciones revelaron que, a la conversión de la

memoria de corto plazo en memoria de largo plazo, también están implicados factores que reprimen el proceso de transcripción génica, como el factor CREB-2. La sobre expresión de este factor de transcripción bloquea la formación de las modificaciones estructurales de la plasticidad sináptica. Cuando se inhibe su expresión, una sola estimulación de serotonina que normalmente produciría cambios locales de corto plazo, produce efectos de plasticidad sináptica de largo plazo. En este sentido, se muestra que la formación de memoria implícita de largo plazo requiere de la activación de factores de transcripción CREB1 y la regulación negativa del factor de transcripción CREB2 (Cai et al. 2012; Kukushkin & Carew, 2017).

La investigación ha demostrado que los cambios sinápticos estructurales de largo plazo se rigen por reguladores positivos y negativos, y que la transición de memoria implícita de corto plazo a largo plazo requiere simultáneamente de la actividad de represores transcripcionales y la activación de factores transcripcionales (Antonov et al. 2010). La expresión génica en este contexto, también se encuentra regulada por otros factores de transcripción como son *SRF*, *c-Fos*, *EGR-1* o *NF-Kb*, que son fundamentales para los mecanismos de plasticidad sináptica en diversas especies animales vertebrados e invertebrados (Kandel, 2012). Esto se debe a que las vías de señalización que conducen a la activación de CREB se encuentran ampliamente conservadas a través de la escala filogenética (Glanzman, 2010). Cabe señalar que la inhibición farmacológica de los mecanismos epigenéticos bloquea la formación de memoria de largo plazo. Sin embargo, lo anterior no impide la formación de la memoria de corto plazo a través de modificaciones sinápticas locales (Kandel, 2012; Moroz et al. 2006).

1.4. Mecanismos de la memoria explícita de largo plazo

La memoria explícita de largo plazo implica la remembranza consciente de experiencias previas. Para que esto sea posible, se requiere del hipocampo; una estructura cerebral compleja y evolutivamente más recientes que las regiones implicadas en la memoria implícita. Estructura que a su vez se encuentra ausente en especies de invertebrados (Fortin, Agster & Eichenbaum, 2002). Sin embargo, los mecanismos celulares, moleculares y epigenéticos se encuentran en gran medida conservados en especies de vertebrados e invertebrados a través de la filogenia (Ghysen, 2003; Glanzman, 2010).

La investigación en esta forma de memoria implicó el descubrimiento de que las neuronas hipocámpales de *Mus musculus* no sólo son capaces de registrar información sensorial o perceptual, sino que también son capaces de registrar información sobre el posicionamiento espacial circundante donde se encuentra el organismo (Kukushkin & Carew, 2017). Estas neuronas disparan impulsos eléctricos selectivamente cuando el animal se encuentra en un área específica de su entorno espacial (Sharma, Rakoczy & Brown-Borg, 2010). Con base en estos hallazgos, se ha sugerido que el hipocampo contiene un mapa cognitivo del entorno, que los animales utilizan para navegar por su hábitat (Soderling & Derkach, 2000). Se ha reportado que las conexiones sinápticas de la vía perforante del hipocampo tienen capacidades plásticas importantes que participan de la formación de memoria explícita de largo plazo en estos roedores y otras especies de vertebrados (Lisman, Yasuda &

Raghavachari, 2012). Como se ilustra en la Figura 6, para inducir esta forma de memoria en un contexto experimental de laboratorio, es necesario aplicar estimulación eléctrica constante para inducir potenciales de acción de alta frecuencia, en cualquiera de las tres principales vías del hipocampo que son: vía colateral de Schaffer, vía perforante y vía de fibras musgosas. Esta estimulación resulta en el fortalecimiento de la plasticidad sináptica de largo plazo (Nicoll, 2017; Moser & Paulsen, 2001).

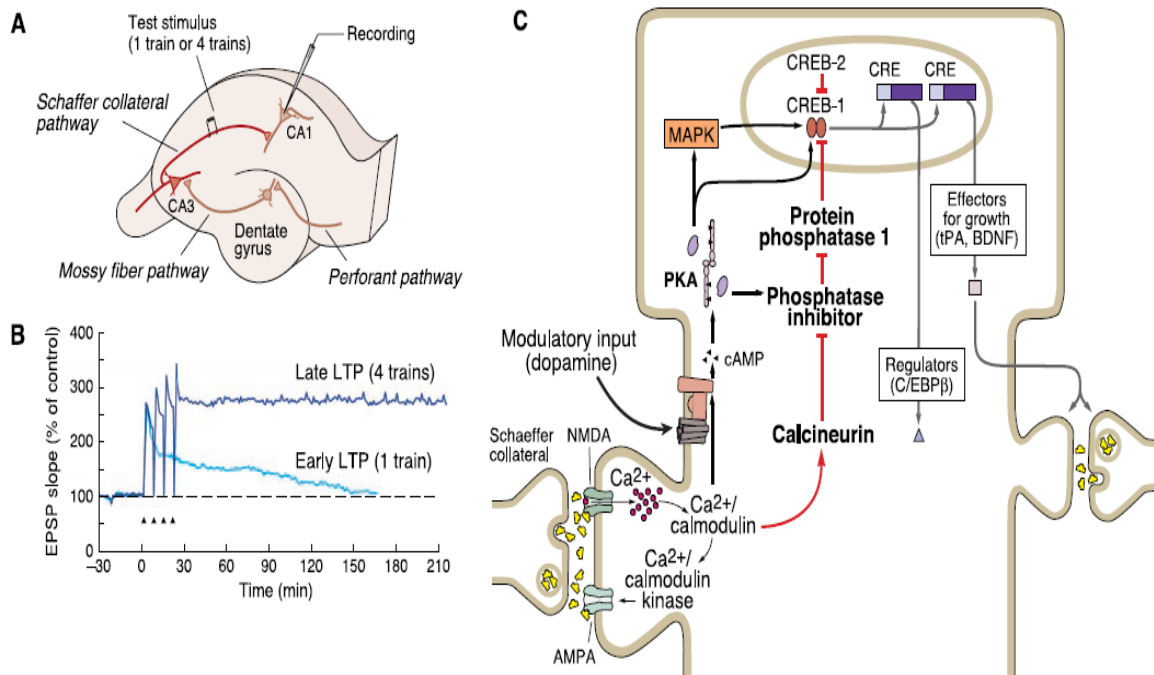


Figura 6. Mecanismos de la memoria explícita de largo plazo en *Mus musculus*. a). registro de la actividad eléctrica de las vías del hipocampo reclutadas durante la formación de la memoria explícita de largo plazo, b). registro electrofisiológico de la potenciación a largo plazo en sus fases temprana y tardía, durante la fase temprana que consiste en un sólo entrenamiento, la actividad eléctrica disminuye en un lapso de 3 horas, en comparación con un entrenamiento repetido, donde la actividad eléctrica se mantiene estable después de 3 horas, c). descripción de los mecanismos moleculares de la memoria explícita de largo plazo en *Mus musculus*. Recuperado de Kandel (2001).

La potenciación de largo plazo tiene diversas formas; en la vía perforante y región de Schaffer se produce en un contexto de aprendizaje asociativo, mientras que en la vía de las fibras musgosas se produce en un contexto de aprendizaje no asociativo (Bannerman et al. 2012). Además, se ha señalado que, tanto en organismos vertebrados e invertebrados, los mecanismos moleculares y epigenéticos de la memoria explícita de largo plazo son en gran medida los mismos que los de la memoria implícita de largo plazo (Glanzman, 2010). Durante la formación de la memoria explícita, el glutamato, que es el principal neurotransmisor del cerebro, actúa sobre los receptores glutaminérgicos NMDA, mientras

que el magnesio cumple la función de bloquear dichos receptores. Lo anterior es relevante pues la potenciación a largo plazo, en la vía colateral de Schaffer, requiere de la activación de los receptores NMDA (Bliim, Leshchynska & Sytnyk, 2016). Estos receptores se desbloquean cuando las terminales postsinápticas se encuentran despolarizadas, por la actividad eléctrica de las terminales presinápticas. Para que los receptores puedan liberarse del bloqueo por el magnesio, la terminal presináptica debe activarse para liberar el glutamato, antes de que la terminal postsináptica dispare los potenciales de acción (Shimizu et al. 2000). La conexión entre la actividad de los receptores con los mecanismos de la potenciación a largo plazo, se develó al demostrar que los receptores NMDA deben activarse durante los protocolos de aprendizaje de navegación espacial en *Mus musculus* (Kandel, 2012). Lo anterior permitió establecer una correlación entre la formación de memoria explícita y las fases de la potenciación a largo plazo (Kandel, 2009).

La potenciación a largo plazo posee dos fases: una fase temprana y una fase tardía. Donde una sola aplicación de estimulación eléctrica induce la fase temprana, con una duración de 1 a 3 horas, y no requiere de síntesis de proteínas ni de mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica para formarse (Bliim, Leshchynska & Sytnyk, 2016). Mientras que cuatro o más aplicaciones de estimulación eléctrica inducen la fase tardía de la potenciación de largo plazo, con una duración de al menos 24 horas, y que sí requiere de síntesis de proteínas a través de mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica (Guan, Xie & Ding, 2015). A diferencia de la fase temprana, que puede implicar cambios presinápticos o postsinápticos locales, la fase tardía induce una serie de modificaciones estructurales como el reforzamiento de la conectividad sináptica: característica de la formación de memoria implícita y explícita de largo plazo (Nakazawa, 2004; Nicoll, 2017).

Cabe señalar que la memoria explícita de largo plazo requiere de la regulación de la expresión de genes como *c-Fos* o *zif268*, que regulan a su vez la formación de plasticidad sináptica (Kandel, 2012). Así mismo, estudios de ingeniería genética han reportado deficiencias en la adquisición y formación de memoria explícita en ratones transgénicos, al momento de expresar artificialmente un gen que bloquea la subunidad catalítica de la proteína quinasa PKA, y en ratones con mutación en los factores de transcripción CREB. Donde la deficiencia se manifestaba a nivel de la generación de potenciación de largo plazo (Fortin, Agster & Eichenbaum, 2002). Lo anteriormente expuesto revela la suma importancia de los mecanismos epigenéticos para la formación de memoria de largo plazo. Mecanismos que se han conservado a través de la filogenia, desde moluscos como *Aplysia* hasta roedores como *Mus musculus*. Los principios de la selección natural no solo operan a nivel de conservar las funciones adaptativas de la memoria, a nivel conductual o ecológico, sino que actúa a un nivel más fundamental y básico, que es la conservación de los mecanismos epigenéticos que regulan la formación de la memoria de largo plazo (Graham, Murray & Wise, 2017). De donde descenden tales mecanismos y cómo llegaron ahí, es una pregunta que no ha sido planteada por la comunidad científica.

Capítulo 2

Planteamiento del problema y metodología

2. Planteamiento del problema

A lo largo del capítulo 1 se ha expuesto la relevancia evolutiva de la memoria. También se ha enfatizado cómo es que esta capacidad es una función biológica importante y que permite la adaptación y la modificación del comportamiento en muchas especies de animales. El capítulo se ha centrado en describir los mecanismos en organismos modelos que se han estudiado como *Aplysia californica* o *Mus musculus* (Kandel, Dudai & Mayford, 2014). En este sentido, la memoria representa una capacidad cognitiva, evolucionada por selección natural, que permite ajustar el comportamiento ante estímulos aversivos y cambios ambientales, con base en la retención temporal de experiencias previas que se han experimentadas a lo largo de la vida de un organismo vivo, siendo la plasticidad sináptica el mecanismo universal de la memoria neuronal (Crystal & Glanzman, 2013). Sin embargo, la necesidad de adaptarse haciendo uso de la experiencia es una circunstancia a la que todos los organismos deben enfrentarse. Cabe señalar que el énfasis se ha hecho en los sistemas de memoria que dependen del sistema nervioso, y gracias a la investigación experimental, se ha descubierto que los mecanismos moleculares y epigenéticos de la memoria de largo plazo se encuentran conservados en especies que poseen dicha estructura (Kandel, 2012; Kandel, Dudai, & Mayford, 2014).

Como se mencionó anteriormente, la plasticidad sináptica, es decir, la capacidad adaptativa de producir cambios estructurales en las neuronas para fortalecer las conexiones sinápticas, representa el mecanismo universal subyacente a la memoria de largo plazo implícita y explícita ((Blaze & Roth, 2013). Aunque, la investigación experimental ha demostrado que la capacidad de plasticidad fenotípica con fines adaptativos, y regulada por mecanismos epigenéticos, se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, incluso en especies que carecen de un sistema nervioso (Baluška & Levin, 2016; Lämke et al. 2016; Lind & Spagopoulo, 2018; Verhoeven, Vonholdt & Sork, 2016). A pesar de lo anterior, la investigación ha centrado su interés en la plasticidad fenotípica en su variante neuronal, es decir sináptica. Aunque, presumiblemente, todos los organismos vivos hagan uso de la capacidad de retención de experiencias previas para adaptarse a las condiciones de su medio ambiente (Crystal & Glanzman, 2013). Se ha postulado que no hay motivo alguno para pensar lo contrario, independientemente de la constitución orgánica del organismo (Stock & Zhang, 2013).

Además, es importante señalar que, a pesar de las increíbles ventajas adaptativas que confieren los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo, al generar formas de

plasticidad fenotípica de carácter sináptica, no se ha formulado en la literatura especializada, hipótesis alguna para explicar el origen evolutivo de dichos mecanismos neuronales. Es decir, de qué forma estos mecanismos epigenéticos pudieron llegar a conservarse en las neuronas a través de la filogenia, y cuál es su pasado evolutivo ancestral. Tampoco se ha indagado si tales mecanismos están involucrados en formas de memoria de largo plazo en escalas filogenéticas mucho más basales y primitivas que *Aplysia californica* o *Mus musculus* o incluso en especies sin sistema nervioso.

Así mismo, los mecanismos epigenéticos son universales y funcionan en todas las células con distintas finalidades. Estos mecanismos actúan, principalmente, mediante dos procesos: metilación del ADN y modificación de histonas (Willbanks et al. 2016). Por ejemplo, en la formación de memoria, ambos procesos subyacen a la regulación de la expresión génica durante la plasticidad sináptica (Gibney & Nolan, 2010). En el caso de organismos procariontes, estos sólo cuentan con mecanismos de metilación del ADN para regulación del ciclo de vida, pues carecen de histonas (Madhani, 2013). Tales mecanismos epigenéticos han sido estudiados con relación a las funciones que cumplen durante el proceso del desarrollo, como la embriogénesis o la diferenciación celular o con relación a sus aplicaciones en áreas de interés médico y clínico. Sólo recientemente se han abordado sus implicaciones a niveles ecológico, evolutivo y adaptativo (Mendizabal et al. 2014; Jablonka 2017; Verhoeven, Vonholdt & Sork, 2016).

Un ejemplo interesante, y de reciente descubrimiento, es la función de los mecanismos epigenéticos en lo que se ha denominado como memoria de largo plazo en especies sin sistema nervioso tan variadas como levaduras (Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019), plantas (Lämke et al. 2016), bacterias (Hu et al. 2018; Lambert & Kussell, 2014) e incluso en procesos de plasticidad fenotípica en metazoarios basales (Hofmann, 2017). Resulta interesante el hecho de que los mecanismos epigenéticos, mismos que evolucionaron hace miles de millones de años en organismos procariontes, y que son universales a todos los organismos, se encargan de procesos del desarrollo ontogenético, procesos de plasticidad adaptativa como la plasticidad fenotípica o sináptica en la memoria de largo plazo. En organismos tan diversos como bacterias, plantas, eucariontes unicelulares, invertebrados y vertebrados superiores con sistema nervioso.

Por ejemplo, en el caso de las bacterias, los mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica permiten generar plasticidad fenotípica adaptativa ante estímulos estresores como pueden ser altos niveles altos de pH, salinidad, temperatura, privación de nutrientes o resistencia a antibióticos (Casadesús & D'Ari, 2002; Govers et al. 2018). Incluso poseen la capacidad de heredar estos patrones de expresión génica después de dividirse por mitosis. En este sentido, la población de bacterias conserva la plasticidad fenotípica inducida por las experiencias de estrés previas. Esto se ha denominado como un tipo de memoria epigenética transcripcional o transgeneracional, que funciona como una memoria colectiva de largo plazo que se mantiene por varias generaciones. Es decir, la adaptación se retiene a nivel

poblacional, mediante la herencia de fenotipos adaptativos, sin que existan mutaciones genéticas, sino a partir de la regulación de la expresión de genes útiles para el contexto ecológico particular (Adam et al. 2008; Hu et al. 2018; Lambert & Kussell, 2014; Ronin et al. 2017).

Esta forma de memoria epigenética transgeneracional, formada por herencia de plasticidad fenotípica, también ha sido reportada en otros organismos unicelulares (Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019). Por otra parte, para el caso de la memoria neuronal, las modificaciones fenotípicas inducidas por los mecanismos epigenéticos en las neuronas en forma de plasticidad sináptica, no involucran herencia epigenética, sino que se conservan a nivel de los circuitos neuronales reclutados para la formación de memoria (Blaze & Roth, 2013). Resulta interesante señalar que los mecanismos epigenéticos de expresión génica, que se encargan de la regulación de procesos del desarrollo, sorprendentemente tanto en bacterias como en neuronas, cumplen exactamente la misma función adaptativa de producir plasticidad fenotípica ante condiciones de estrés ambiental o de aprendizaje por experiencias previas.

2.1. Pregunta de investigación

Con base en la evidencia anteriormente presentada, nuestra pregunta de investigación se desprende como una consecuencia de estas similitudes que se observan en relación con la función adaptativa de los mecanismos epigenéticos, tanto procariontes, eucariontes y neuronas, la cual se enuncia de la siguiente manera:

¿Los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo son descendientes de los mecanismos epigenéticos que se originaron por primera vez en organismos procariontes, donde en ambos casos cumplen con la función de generar plasticidad fenotípica con fines adaptativos para la retención de la experiencia en forma de memoria de largo plazo?

2.2. Hipótesis

La hipótesis teórica que se presenta en este trabajo para responder la pregunta de investigación es afirmativa y dice lo siguiente:

H: “Los mecanismos epigenéticos de la regulación de la expresión génica que subyacen a la formación de la memoria de largo plazo son descendientes de los mecanismos epigenéticos que evolucionaron en un principio en organismos procariontes ancestrales, en los cuales cumplían funciones tanto del desarrollo como funciones adaptativas y de plasticidad. Estos mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión de genes con fines adaptativos fueron conservados en las neuronas durante la evolución del sistema nervioso, donde su función se convirtió en la capacidad de producir cambios estructurales para la formación de la memoria de largo plazo a través de una forma especial de plasticidad fenotípica que es la plasticidad sináptica”

2.3. Objetivo general

1. Demostrar que existe una conexión entre los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo con los mecanismos epigenéticos de la memoria epigénética transgeneracional en bacterias.

2.3.1. Objetivos específicos

1. Describir los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo, y agrupar en tablas los genes, proteínas y enzimas implicadas, al igual que su función biológica y adaptativa.

2. Describir los mecanismos epigenéticos del desarrollo y de plasticidad fenotípica en metazoarios basales, y agrupar en tablas los genes, proteínas y enzimas implicadas, al igual que su función biológica y adaptativa.

3. Describir los mecanismos epigenéticos del desarrollo y de la memoria epigénética transgeneracional en algunos eucariontes unicelulares, y agrupar en tablas los genes, proteínas y enzimas implicadas, al igual que su función biológica y adaptativa.

4. Describir los mecanismos epigenéticos del desarrollo y de la memoria epigénética transgeneracional en algunos procariontes, y agrupar en tablas los genes, proteínas y enzimas implicadas, al igual que su función biológica y adaptativa.

2.4. Justificación

La finalidad de toda investigación científica radica, en última instancia, en la posibilidad de mejorar y ampliar nuestro entendimiento sobre la realidad y la naturaleza. Para el caso de este trabajo, se considera que, al plantear y abordar la pregunta sobre el origen evolutivo de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo, y al proponer una hipótesis viable y sustentada empíricamente, se podría generar la posibilidad de mejorar y ampliar nuestra comprensión sobre el origen adaptativo de los mecanismos epigenéticos de un mecanismo cognitivo tan ampliamente estudiado como la memoria. Así mismo, el hecho de que tal pregunta por el origen de tales mecanismos no haya sido planteada con anterioridad, indica que existe un hueco teórico que no ha sido problematizado en la literatura científica. En este sentido, al proponer una hipótesis y presentar la evidencia empírica necesaria para demostrarla, se podría aportar en resolver tal vacío explicativo, e idealmente inaugurar nuevas líneas de investigación de carácter teórico y experimental, que pudieran corroborar o en su defecto refutar, la hipótesis propuesta de una manera más rigurosa. De la misma forma, el abordaje evolutivo que se ha adoptado en este trabajo tiene implicaciones para las ciencias cognitivas en general: a través de abordajes metodológicos con un énfasis evolutivo al estudio de los mecanismos cognitivos se podría generar una visión más integral, sistematizada y en armonía con la evidencia experimental generada en áreas como las ciencias genómicas, biología evolutiva y la neurobiología. Enfoques de las ciencias cognitivas, como la biología cognitiva y cognición comparada han apostado por esta vía, la cual se podría extender a otras áreas como la filosofía de la mente, lingüística cognitiva o la inteligencia artificial.

2.5. Método de investigación

a). Tipo de investigación

El presente trabajo de investigación es de naturaleza teórica, la cual busca recopilar evidencia sobre un fenómeno y con base en evidencia empírica, formular una hipótesis o teoría. Hace uso de métodos como abstracción, deducción, intuición y especulación (Domingues, 2000). La investigación teórica se sirve de la revisión sistemática de literatura científica y de los postulados teóricos para realizar un análisis crítico de un tema en específico, y por medio de la revisión e interpretación de datos cuantitativos o cualitativos, se elaboran los conceptos, hipótesis o teorías para generar proposiciones explicativas, interpretativas o predictivas del fenómeno. Es de carácter cualitativa, empírico-inductiva y su producto final es la generación de un modelo teórico y explicativo basado en la evidencia empírica (Marczyk et al. 2005).

b). Obtención de los datos

La primera parte de esta investigación consistió en recabar evidencia experimental, la cual fue obtenida a partir de una revisión bibliográfica exhaustiva. Para ello, se creó una base de datos de 242 textos científicos en temas de neurobiología de la memoria, microbiología y biología evolutiva. De los cuales 236 fueron artículos científicos obtenidos de revistas como *Frontiers in neurosciences*, *BMC Evolutionary Biology*, *Nature*, *Current Biology*, *Cell*, *Cellular Microbiology*, *Science*, y 6 libros especializados de las editoriales Cambridge, Harvard y Oxford University Press.

c) Diseño del estudio

En la investigación teórica los datos deben ordenarse y exponerse de una manera estructurada; describiendo sus características, contenido y funciones (Domingues, 2000). Tal forma de ordenar los datos debe de exponer aspectos importantes de la información que se requiere usar para el sustento de la hipótesis y el modelo (Marczyk, DeMatteo & Festinger, 2005). En este sentido, se analizó el modelo neurobiológico de los mecanismos epigenéticos de la memoria neuronal de largo plazo, y se extrajeron los genes, transferasas, histonas y la función adaptativa en las especies *Aplysia californica* y *Mus musculus* de la literatura. Al igual, se extrajeron los genes, histonas, transferasas y funciones adaptativas de los mecanismos epigenéticos del desarrollo y de la memoria epigenética en metazoarios, eucariontes unicelulares y procariontes.

d). Análisis de los datos y modelo

Una vez obtenidos los datos que se han mencionado, se procedió a agruparlos en tablas comparativas que se presentan en el transcurso del tercer capítulo. Se creó una sección donde se especifica la especie, el mecanismo epigenético, los genes, histonas y transferasas implicados en cada mecanismo, así como la función adaptativa y la referencia del artículo de donde se obtuvo. A partir de estas variables se construyó el modelo teórico explicativo.

Capítulo 3

Origen procarionte de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo

3. Introducción

A lo largo de este capítulo se presenta la evidencia empírica para sustentar la hipótesis de trabajo que se ha expuesto. En esta sección se ha recabado la evidencia empírica disponible en la literatura científica para derivar los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo hasta los mecanismos epigenéticos de la memoria epigenética en procariontes. Se establece una línea de continuidad respecto del valor adaptativo de los mecanismos epigenéticos, así como algunos aspectos del desarrollo, en especies pertinentes a la investigación. Al principio se presenta una descripción general de los mecanismos epigenéticos, que son: metilación del ADN y modificación de histonas. Seguido de una descripción detalla de los mecanismos epigenéticos de la memoria explícita de largo plazo; incluyendo genes, histonas y transferasas, implicadas en la formación de este sistema de memoria. Posteriormente se presenta una descripción de los mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica y del desarrollo en metazoarios marinos; incluyendo genes, histonas y transferasas. A pesar de la poca investigación sobre plasticidad conductual y fenotípica en estas especies, se han incluido por dos razones: debido a la cercanía filogenética con los organismos unicelulares, y por la relevancia en relación con la evolución del sistema nervioso. Después se presenta una descripción de los mecanismos epigenéticos implicados en el desarrollo, y dos ejemplos de memoria epigenética transgeneracional en eucariontes unicelulares. Al igual que en los metazoarios, existe poca investigación sobre los mecanismos epigenéticos en estos organismos. En general, la investigación se encuentra dirigida principalmente hacia aspectos de interés médico. Aunque hay excepciones, como el caso de la memoria *INO1* y *GAL* en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, que muestra una forma de memoria epigenética poblacional de largo plazo, la cual también se describe. Así como los genes, histonas y transferasas implicadas. Por último, se presenta una descripción de los mecanismos epigenéticos del desarrollo en procariontes, en relación con la regulación del ciclo de vida, factores de virulencia y aspectos de interés médico. Aunado a esto, se describen dos ejemplos de memoria epigenética transgeneracional ante condiciones de estrés ambiental en las bacterias *Escherichia coli* y *Cyanobacterium Synechocystis*, y los genes implicados. Finalmente, se presenta una tabla comparativa general de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo en todas las especies descritas. Y por último se concluye con un modelo explicativo que pretende sistematizar los resultados de esta investigación.

3.1. Mecanismos epigenéticos

La epigenética es el estudio de las alteraciones en la expresión génica que no producen cambios en la secuencia del ADN. Es decir, que no implican mutaciones y que pueden ser hereditarias (Jablonka & Raz, 2009). Los mecanismos epigenéticos modifican los patrones de expresión génica, pues hacen que un gen se exprese más o menos, para una finalidad específica. Estos mecanismos incluyen la metilación del ADN y la modificación de las histonas, que son proteínas donde se enreda el ADN (Alberini, 2009; Waterland, 2006). Aunque todas las células de un organismo contienen esencialmente el mismo contenido de ADN, la diversidad existente en sus tipos es consecuencia de las diferencias en los patrones de expresión génica (Gibney & Nolan, 2010).

Por ejemplo, una célula del hígado expresa genes diferentes a los de una neurona, aunque ambas células contengan la misma información genética. Esta expresión diferencial confiere la individualidad celular y sus funciones (Kouzarides, 2007). Los patrones de expresión génica se establecen durante el proceso de desarrollo de un organismo y se mantienen durante la división celular (Willbanks et al. 2016). Esto quiere decir que las células son capaces de heredar la información genética que contienen en su ADN, al igual que los patrones de expresión génica y los fenotipos generados a partir de sus mecanismos, producto de la interacción del organismo con su entorno (Costa, 2008). Por lo que el control de la expresión génica está en el centro de la diferenciación celular y en los procesos de plasticidad y de adaptación al entorno. Necesidad a la que los organismos vivos deben afrontarse, desde microorganismos hasta mamíferos superiores (Jablonka, 2017; Mendizabal et al. 2014; Verhoeven, Vonholdt & Sork, 2016).

Como se ilustra en la figura 7, la regulación de la expresión génica consiste en dos pasos esenciales: transcripción y traducción. Durante la transcripción, una secuencia de ADN es transcrita a una copia exacta de ARN. Para que esto suceda, una enzima llamada ARN polimerasa se une a una secuencia de ADN, y la recorre para formar la cadena de ARN mensajero. Posteriormente, esa copia de ARN es transportada desde el núcleo al citoplasma, para la traducción (Dupont, Armant & Brenner, 2009). Durante la traducción, la secuencia de ARN mensajero es traducida por una enzima llamada ribosoma, que sintetiza la información contenida en el ARN mensajero en una proteína. De esta forma, se dice que se ha expresado el gen a través del producto génico; por ejemplo, una proteína (Gibney & Nolan, 2010). Dicha proteína generada durante este proceso puede pasar por modificaciones antes de ser utilizada en la función específica para la que fue traducida. Por ejemplo, en el caso de la memoria de largo plazo, las proteínas generadas se encargan de producir las modificaciones estructurales de la plasticidad sináptica (Blaze & Roth, 2013; Kim, Samaranyake & Pradham, 2009). Lo anterior ilustra el papel adaptativo de los mecanismos epigenéticos de la regulación de la expresión génica; a través de la generación de plasticidad fenotípica se confiere una ventaja adaptativa susceptible de heredarse. Lo cual es una forma no mendeliana de evolución (Jablonka & Lamb, 2005).

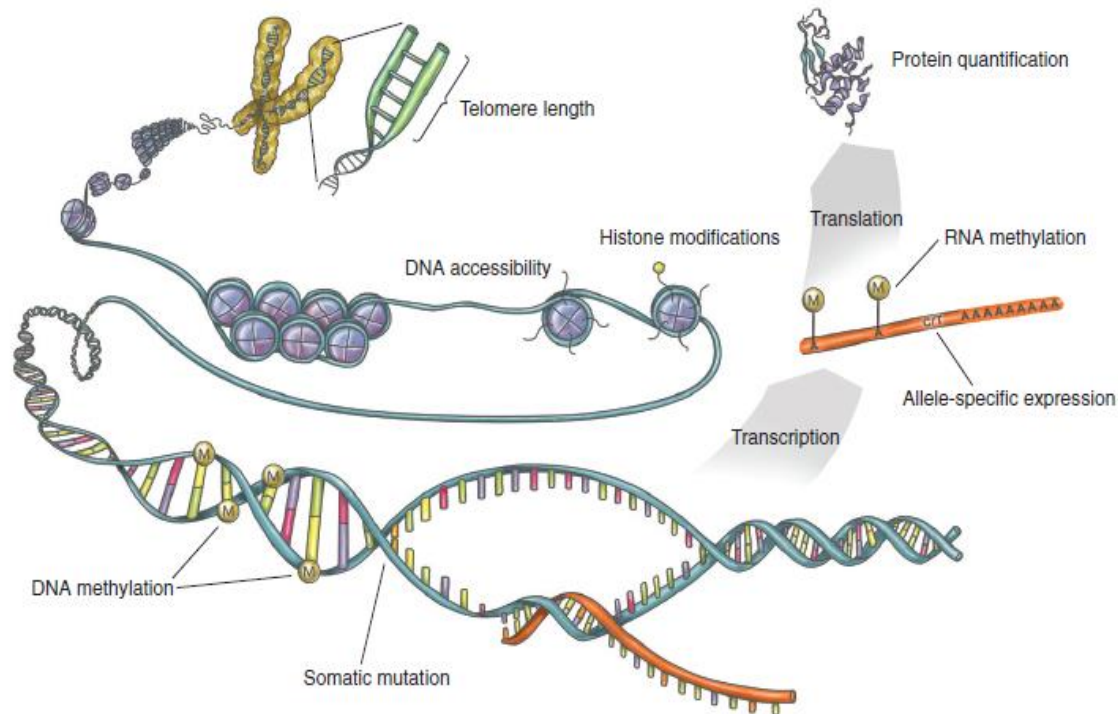


Figura 7. Mecanismos epigenéticos de la regulación de la expresión génica. Después de que se produce una marca epigenética en una secuencia de ADN o histona, la ARN polimerasa abre la hebra de ADN y forma una copia de ARN mensajero (que se ve en color naranja). Es decir, se transcribe el ADN a ARNm. Esa copia viaja al citoplasma donde una enzima llamada ribosoma traduce la información contenida en la secuencia del ARN mensajero en una proteína que está destinada para una función específica. Que puede ser, o bien, para fines del desarrollo o para procesos adaptativos de plasticidad fenotípica. Recuperado de Stranger & Brigham (2017).

3.1.1. Metilación del ADN

Uno de los mecanismos epigenético de la regulación de la expresión génica es la metilación del ADN. Este mecanismo implica una suerte de marcaje epigenético que se produce al agregar un grupo metilo en la citosina de una secuencia determinada de ADN; tal como se observa en la esquina inferior izquierda de la Figura 7, en forma de pequeños círculos amarillos (Stranger & Brigham (2017)). Este marcaje epigenético es detectado por el ARN polimerasa, antes de abrir la hebra de ADN durante el proceso de transcripción (Oliveira, 2016). En organismos multicelulares, la metilación del ADN ocurre en general sobre las bases de citosina, cuando esta es seguida por una base de guanina, en lo que se conoce como nucleótidos o islas CpG. Estas islas se agrupan en regiones del genoma, donde sirven como promotores del proceso de transcripción (Bhutani, Burns & Blau, 2011). Las marcas de metilo son agregadas a una secuencia de ADN, por una clase de enzimas llamadas ADN metiltransferasas o DNMT. En las células de mamíferos se encuentran dos clases de metiltransferasas: *de novo* (DNMT3a y DNMT3b), y de mantenimiento (DNMT1) (Kim, Samaranyake & Pradham, 2009). Las metiltransferasas *de novo* se dedican a depositar

nuevas marcas de metilo en los nucleótidos o islas CpG. Mientras que las metiltransferasas de mantenimiento replican los patrones de metilación en nuevas secuencias del ADN (Klose & Bird, 2006). La metilación del ADN es un mecanismo epigenético estable que permanece por largos períodos de tiempo, dependiendo de la actividad e interacciones del organismo con su nicho ecológico ((Jablonka & Lamb, 2005; Schübeler, 2015). En este sentido, la metilación del ADN representa el mecanismo epigenético más extendido en la memoria de largo plazo, desde las reportada en procariontes hasta neuronas.

3.1.2. Modificación de histonas

En los eucariontes, el ADN se encuentra compactado dentro del núcleo celular de una forma altamente ordenada, en estructuras de cromatina que conforman los cromosomas. La unidad básica de organización de la cromatina está representada por el nucleosoma, que consiste en un núcleo compuesto de histonas y ADN a su alrededor (Tessarz & Kouzarides, 2014). Como se aprecia en la esquina superior izquierda de la Figura 7, donde las histonas están representadas por círculos púrpuras envueltos en hebras de ADN (Willbanks et al. 2016). El núcleo de las histonas está formado por dos dímeros H3-H4 y dos dímeros H2A-H2B, y sus colas sobresalen por fuera del complejo que conforman (Lawrence, Daujat & Schneider, 2016). Los residuos de aminoácidos que se localizan en las colas de histonas son los objetivos de las transferasas, que tal como sucede en la metilación del ADN, agregan marcas epigenéticas para relajar y liberar la hebra de ADN para que esta pueda ser transcrita por el ARN polimerasa, que de otra forma no tendría acceso a determinada región del ADN (Venkatesh & Workman, 2015). Se conocen diversos mecanismos de modificación de histonas, y los más estudiadas en el contexto de la formación de memoria de largo plazo, son la modificación por acetilación, metilación y fosforilación (Guan, Xie & Ding, 2015; Heintzman et al. 2009). Las marcas epigenéticas por metilación pueden ser permisivas, represivas o cumplir ambos roles; es decir, pueden participar de la regulación de la expresión o represión de determinado gen (Lawrence, Daujat & Schneider, 2016).

3.2. Mecanismos epigenéticos de la memoria explícita de largo plazo

En la figura 8 se ilustra cómo a nivel celular, la formación de la memoria de largo plazo depende en primera instancia de mecanismos celulares y cambios estructurales locales de corto plazo, que generan una compleja actividad en las vías moleculares de señalización a nivel del citoplasma, que implican la actividad de proteínas, quinasas, receptores, entre otros componentes (Kandel, 2012). Y tal como se expuso en el capítulo 1, para que la memoria de largo plazo pueda formarse, es necesario que estos procesos celulares y moleculares de corto plazo sean seguidos por mecanismos epigenéticos de expresión génica. Los cuales son los mecanismos que se han descrito previamente, es decir: la metilación del ADN y la modificación de histonas. Dichos mecanismos de la memoria, que en este trabajo se intentan derivar hasta procariontes, generan la síntesis de proteínas y los factores de crecimiento que producen la plasticidad sináptica, al regular la expresión de los genes que sintetizan las proteínas para que se produzcan los cambios estructurales (Federman et al. 2014).

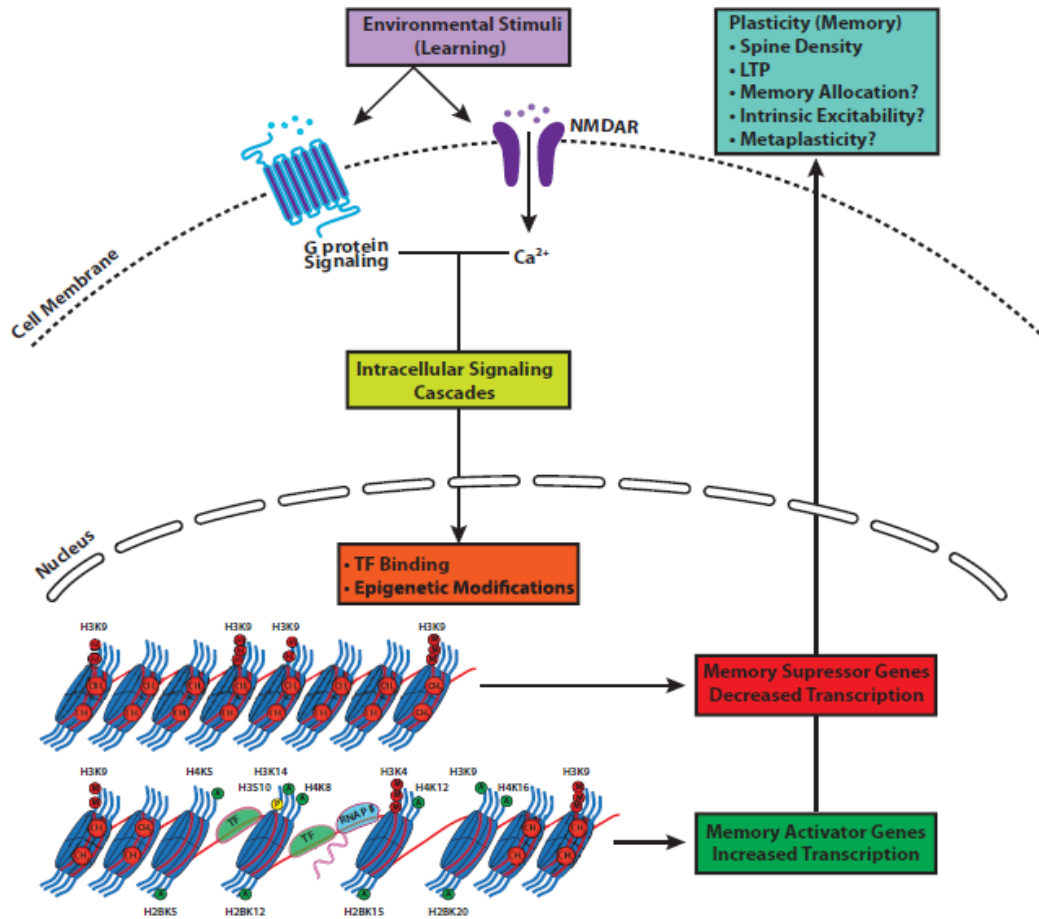


Figura 8. Modelo de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo. Se observa de abajo hacia arriba, cómo los estímulos ambientales inician una serie de procesos celulares y moleculares en las neuronas. La activación de los receptores de membrana induce la activación de una serie de vías de señalización que involucran proteínas quinasas, que a su vez producen la activación de los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica. Estos mecanismos epigenéticos, como la metilación del AND y la modificación de histonas posibilitan el proceso de transcripción y traducción de los genes encargados de producir las modificaciones estructurales que conforman la plasticidad sináptica. Recuperado de Zovkic et al. (2012).

La idea de que la formación de la memoria de largo plazo depende de mecanismos epigenéticos, en una amplia gama de variedad de especies, es relativamente reciente (Guan, Xie & Ding, 2015). Sin embargo, la concepción de que al interactuar con el entorno se producen modificaciones fenotípicas susceptibles de herencia, es una idea presente ya en la biología de principios del siglo XX (Jablonka & Lamb, 2005). Por esto, la perspectiva epigenética en el estudio de la memoria ofrece una explicación consistente y empíricamente robusta sobre cómo las señales del medio ambiente interactúan dinámicamente a nivel

genético y explica cómo tales mecanismos participan de la producción de formas variadas de plasticidad fenotípica como la plasticidad sináptica (Day & Sweatt, 2010) o la memoria epigenética transgeneracional en organismos unicelulares (D'Urso & Brickner, 2016). Lo anterior tiene importantes repercusiones a nivel evolutivo y ecológico (Jablonka & Raz, 2009; Verhoeven, Vonholdt & Sork, 2016). En esta propuesta de trabajo se enfatiza el nivel de conservación de los mecanismos epigenéticos, desde procariontes hasta neuronas, donde cumplen los mismos fines adaptativos de producción de plasticidad fenotípica.

3.2.1. Metilación del ADN en la memoria de largo plazo

Un mecanismo epigenético central de la memoria de largo plazo es la metilación del ADN. Este mecanismo se ha considerado durante mucho tiempo como una modificación epigenética altamente estable, debido a la actividad de distintas clases de metiltransferasas (Day & Sweatt, 2010). El papel de la metilación del ADN en la formación de plasticidad sináptica se volvió notable al descubrirse la influencia que este mecanismo ejerce sobre un regulador importante: el factor de crecimiento BDNF. Se ha demostrado que la metilación de este factor es fundamental para aumentar los niveles de expresión génica durante la formación de memoria explícita de largo plazo en el roedor *Mus musculus* (Miller, Campbell & Sweatt, 2008). Por ejemplo, en el caso de las neuronas del hipocampo en ratones adultos, se registran altos niveles de expresión de este factor después de la aplicación de protocolos de condicionamiento contextual (Lubin, Roth & Sweatt, 2008).

Por otra parte, se ha reportado que la inhibición farmacológica de la metilación del ADN, igual durante protocolos de condicionamiento, produce deficiencias en la adquisición de memoria explícita de largo plazo. Al igual, la inhibición de metiltransferasas en cortes del hipocampo produce un bloqueo en la potenciación a largo plazo en la vía colateral de Schaffer (Levenson et al. 2006). Consistente con lo anterior, las metiltransferasas DNMT3a y DNMT3b son reguladas por la activación neuronal, durante la potenciación de largo plazo en neuronas del hipocampo, después de un periodo de entrenamiento conductual (Miller & Sweatt, 2007). Dichos estudios de inhibición farmacológica de las metiltransferasas, han revelado el nivel de implicación que tienen tales moléculas en la formación de memoria de largo plazo tanto implícita como explícita (Lee et al. 2008; Miller, Campbell & Sweatt, 2008). Un ejemplo para ilustrar lo anterior es que la inhibición de las metiltransferasas DNMT1 y DNMT3a en las neuronas del hipocampo, produce deficiencias en la formación de plasticidad sináptica y en la adquisición de memoria explícita de largo plazo durante protocolos conductuales de navegación espacial en roedores. Sorprendentemente, la inhibición de una sola de las dos no produce deficiencias (Feng et al., 2010). Pero la inhibición de DNMT3a tiene efectos negativos en tareas de aprendizaje asociativo (Morris et al. 2014).

La importancia de los mecanismos epigenéticos de metilación del ADN y de las metiltransferasas para la formación de la memoria de largo plazo se ve evidenciada durante la pérdida de memoria asociada con la edad (Liu, 2009). Como ejemplo, los niveles de la

transferasa DNMT3a se ven reducidos en el hipocampo y la corteza en ratones envejecidos. Pero al ser restaurados, se produce una mejora en el rendimiento y la adquisición de la memoria (Oliveira, Hemstedt & Bading, 2012). Esta evidencia ilustra la importancia de la metilación del ADN, en este caso para la memoria explícita de largo plazo, así como la especificidad de las metiltransferasas durante las diferentes etapas de su formación (Mizuno et al. 2012).

3.2.2. Acetilación de histonas en la memoria de largo plazo

La modificación de histonas por acetilación es otro de los mecanismos epigenéticos más estudiados. Esto se debe a que uno de los reguladores de la memoria más importantes es la acetiltransferasa CBP. La fosforilación de dicha acetiltransferasa es necesaria para el proceso de transcripción génica en la plasticidad sináptica (Impey et al. 2002). Se ha reportado que ratones con mutaciones en esta transferasa presentan déficits en la adquisición de memoria de miedo por condicionamiento aversivo, en memoria de objetos, y en la potenciación a largo plazo (Alarcón et al. 2004). Así mismo, una mayor activación de CBP aumenta los niveles de acetilación, la transcripción de genes y mejora el proceso de consolidación de memoria explícita (Chatterjee et al. 2013).

Diferentes clases de acetiltransferasas cumplen distintas funciones relacionadas a procesos de memoria y aprendizaje. Por ejemplo, las acetiltransferasas CBP, PCAF y P300 se ven reguladas en el hipocampo durante el entrenamiento de reconocimiento de objetos en roedores, mientras que sólo las transferasas CBP y PCAF son reguladas en la corteza entorrinal. La inhibición de CBP y P300 en el hipocampo, deteriora la adquisición de memoria de largo plazo, mientras que sólo la inhibición de CBP produce déficits en la corteza entorrinal (Mitchnick et al. 2016). En general, la acetilación de histonas se ve aumentada por la actividad neuronal y el aprendizaje, en particular las histonas H3 y H4, en las marcas H3K9, H3K14, H4K8, H4K12 (Levenson & Sweatt, 2005). Resulta interesante que la acetilación en H3K8 y H3K14 se da en respuesta ante variaciones medioambientales generales, independientemente del tipo de aprendizaje. Mientras que la acetilación en H4K12 y H2B está vinculada a formas específicas de memoria de largo plazo, como la memoria contextual y espacial. Lo que sugiere una especialización para contextos ecológicos particulares (Bousiges et al. 2013; Peleg et al. 2010). Tal como se observa con las metiltransferasas DNMT1 y DNMT3a.

Las modificaciones epigenéticas por acetilación de histonas participan de la regulación de la expresión de genes implicados en la formación de memoria explícita de largo plazo, como son *c-Fos*, *Zif268*, *BDNF* y *CREB* (Koshibu et al. 2009). Tal relación entre la acetilación de las histonas y la memoria de largo plazo ha motivado estudios de modificación genética, que buscan aumentar las capacidades de rendimiento y adquisición de memoria en roedores (Graff, & Tsai, 2013). La inhibición de la desacetilación, que refiere a la disminución del estado acetilado de las histonas, tiene efectos positivos sobre la consolidación y la extinción de la memoria; dependiendo de la intensidad del condicionamiento en los protocolos de

aprendizaje (Bredy & Barad, 2008). Así mismo, la inhibición de la desacetilación en las neuronas hipocampales en ratones viejos, restaura el rendimiento y aumenta las capacidades de adquisición, frenando el deterioro cognitivo asociado con la vejez (Peleg et al. 2010). La inhibición de la desacetilación en la marca HDAC3 de neuronas hipocampales, tiene efectos positivos en la memoria explícita de largo plazo, y en la regulación de la expresión de genes implicados en la plasticidad sináptica (McQuown et al. 2011). Sin embargo, no todas las histonas susceptibles de acetilación tienen los mismos efectos. La sobreacetilación de HDAC2 en neuronas del hipocampo reduce la producción de espinas dendríticas y vesículas sinápticas (Guan et al. 2009). Dicha marca epigenética por acetilación en HDAC2 se encuentra asociada con la regulación de la expresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica, como *BDNF*, *Egr1*, *PSD95*, *CaMKIIa*, y *CREB* (Guan et al. 2009).

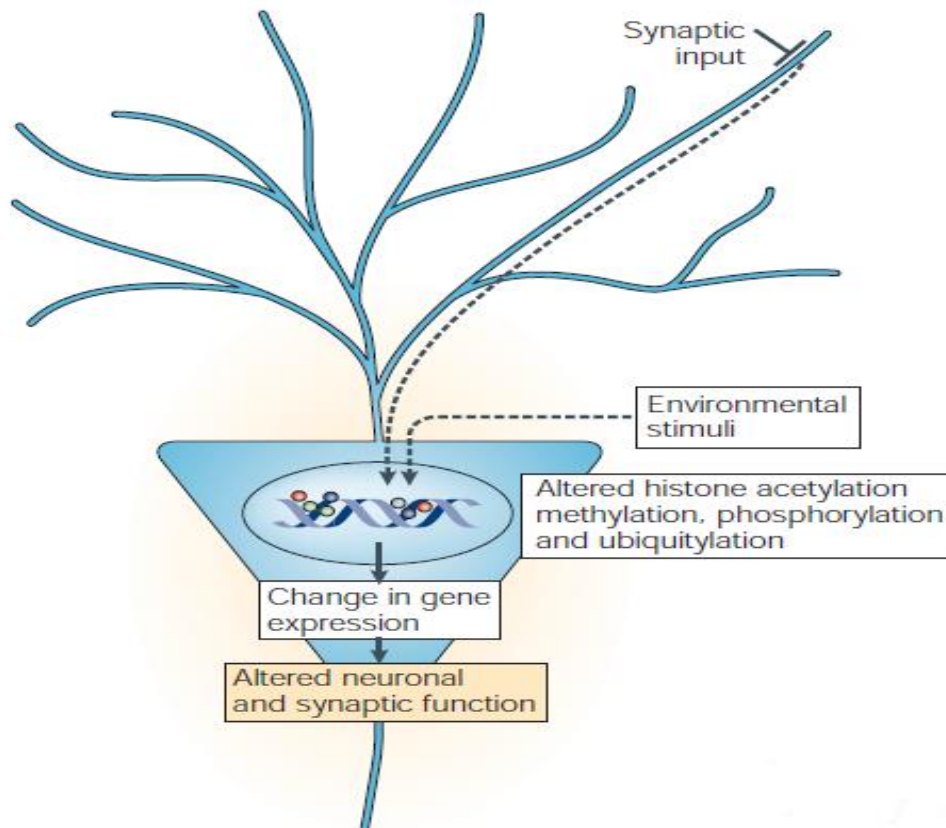


Figura 9. Modelo que ilustra los mecanismos epigenéticos de la modificación de histonas durante la formación de la memoria de largo plazo. Un estímulo ambiental registrado a nivel sináptico conduce a procesos de acetilación, metilación o fosforilación de las histonas. Esto permite la relajación de la cromatina para que los genes puedan ser transcritos, traducidos y expresados generando formas de plasticidad fenotípica como la plasticidad sináptica durante la formación de memoria de largo plazo. Recuperado de Levenson & Sweatt (2005).

3.2.3. Metilación de histonas en la memoria de largo plazo

Se ha descubierto un amplio repertorio de modificaciones epigenéticas por metilación de histonas en muchas especies de mamíferos, por lo que estas marcas epigenéticas son dependientes del contexto ecológico. Por ejemplo, marcas epigenéticas por metilación en H3K4me3 están relacionadas a la expresión génica, mientras que marcas en H3K9me y H3K27me3 están asociadas con procesos de represión génica (Greer & Shi, 2012). Así mismo, en protocolos de condicionamiento de miedo contextual en ratones, marcas por metilación en H3K4me3 y H3K9me2 se ven reguladas en las neuronas del hipocampo, y sus niveles de metilación comienzan a disminuir 24 horas después del entrenamiento. Consistente con lo anterior, la inhibición de la metiltransferasa Mll1, que es específica de la histona H3K4, afecta la consolidación de la memoria explícita de largo plazo (Gupta et al. 2014).

Estos cambios dinámicos en las marcas por metilación son esenciales para regular la expresión génica durante la formación de la memoria. Cada una de estas histonas cumplen funciones específicas en diferentes áreas cerebrales relacionadas a la plasticidad sináptica (Gupta et al. 2010). Por ejemplo, en los ratones de laboratorio, la simple exposición a un contexto de entrenamiento produce metilación de H3K9me2, en la región CA1 del hipocampo, mientras que un protocolo de condicionamiento de miedo produce metilación en H3K9me2 y H3K4me3. De esta forma, el condicionamiento por aprendizaje asociativo produce metilación en H3K9me2 en neuronas de la corteza entorrinal. También se han reportado altos niveles de metilación en H3K9me2 en neuronas de la amígdala de roedores, ante protocolos de condicionamiento auditivo aversivo (Gupta et al. 2014). Y, por otra parte, la inhibición de la metiltransferasa G9/Glp, es específica de la histona H3K9me2, provoca déficits en la formación de memoria explícita de largo plazo y en la potenciación a largo plazo en neuronas del hipocampo. Mientras que la inhibición de la misma metiltransferasa en la corteza entorrinal mejora el proceso de consolidación (Gupta et al. 2012).

Resulta interesante que la inhibición de la transferasa G9/Glp produce déficits en la adquisición de memoria de largo plazo, mientras que la inhibición de la transferasa LSD1, en la amígdala, mejora el proceso de adquisición (Gupta et al., 2014). Por otra parte, la inhibición de la metiltransferasa Kmt2b y Kmt2a en neuronas del prosencéfalo produce déficits en la adquisición, regulación de la expresión de genes de plasticidad sináptica y produce niveles reducidos de metilación en H3K4me2 y H3K4me3 (Kerimoglu et al. 2013). Consecuente con lo anterior, la inhibición de la transferasa Kdm5c durante protocolos de aprendizaje asociativo produce déficits en la plasticidad sináptica, en particular en la longitud de las dendritas, arborización y en el número de espinas generadas (Iwase et al. 2016; Snigdha et al. 2016). Mientras que la inhibición de la transferasa SUV39H1 en el hipocampo produce mejoras en la adquisición de la memoria de largo plazo y en la plasticidad sináptica (Snigdha et al., 2016). Lo anterior sugiere especificidad para cada histona y transferasa, en relación con el área cerebral y las etapas de la memoria de largo plazo.

3.2.4. Fosforilación de histonas en la memoria de largo plazo

Otro mecanismo epigenético de la memoria de largo plazo es la modificación de histonas por fosforilación, aunque su estudio no ha recibido tanta atención como la metilación y la acetilación. Una histona importante en este proceso epigenético es H3S10, la cual es una marca epigenética importante que al ser fosforilada tiene como efecto un aumento rápido en la estimulación neuronal. Y a su vez está implicada en la formación de plasticidad sináptica en neuronas hipocámpales de roedores (Crosio et al. 2003). También se han reportado altos niveles de fosforilación en H3S10 después de la aplicación de protocolos de condicionamiento de miedo contextual, de reconocimiento de objetos y de navegación espacial, al igual en roedores (Carter, Mifsud & Reul, 2015). Los genes regulados por este mecanismo epigenéticos de fosforilación en H3S10 son *c-Fos*, *Zif268* y *Egr1* (Gräff et al. 2012). Resulta interesante que la actividad por fosforilación se encuentra más relacionada con las vías de señalización de proteínas quinasas como ERK-/MAPK, lo cual ocurre en el citoplasma y no en el núcleo celular, que es donde se producen los mecanismos de transcripción génica (Chwang et al., 2006). Por otra parte, se han reportado niveles altos de fosforilación en H3S10 en el giro dentado durante los procesos de recuperación y consolidación de la memoria de largo plazo en roedores como *Mus musculus* (Carter, Mifsud & Reul, 2015). La evidencia que se ha presentado en esta sección pretende mostrar el grado de relevancia que tienen los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo, es decir la metilación del ADN, así los diferentes tipos de modificación de histonas: acetilación, fosforilación y metilación. La Tabla 1, que se presenta a continuación, muestra un resumen de los mecanismos epigenéticos de la memoria implícita y explícita de largo plazo. En ella se reportan las transferasas, histonas y genes encontrados en la literatura especializada, que participan de su formación y mantenimiento en dos especies representativas en la investigación experimental, como son *Mus musculus* y *Aplysia californica*. Al igual, se presentan las funciones biológicas y adaptativas que confieren dichos mecanismos epigenéticos en estos organismos particulares.

Mecanismos epigenéticos de la memoria implícita y explícita de largo plazo				
Especie	Mecanismo	Genes, histonas y transferasas	Función	Referencia
<i>Mus musculus</i>	Metilación del ADN	Genes <i>BDNF, Egr1, Zif268, Reelin, C/EBP</i> Transf. DNMT1, DNMT3a, DNMT3b	Plasticidad sináptica Transcripción génica Memoria explícita de largo plazo Potenciación a largo plazo	Feng et al. 2010
	Acetilación de histonas	Genes <i>c-Fos, BDNF, Egr1, PSD95, CaMKIIa,</i> Transf. CBP, PCAF y P300 Hist. H3K9, H3K14, H4K8, H4K12, HDAC3	Transcripción génica Memoria espacial Plasticidad sináptica Potenciación a largo plazo	Peleg et al. 2010
	Fosforilación de histonas	Genes <i>c-Fos, Zif268, Egr1</i> Hist. H3S10	Memoria de navegación Consolidación de la memoria	Crosio et al. 2003
	Metilación de histonas	Transf. G9/Glp, Mll1, Kmt2b, SUV39H1 Hist. H3K4me3, H3K4me2, H3K9me2, H3K27me3	Plasticidad sináptica Aprendizaje asociativo	Parkel et al. 2013
<i>Aplysia californica</i>	Metilación del ADN	Genes <i>Egr1, Zif268, C/EBP, PP1</i> Transf. DNMT1, DNMT3a, DNMT3b	Transcripción génica Plasticidad sináptica Memoria implícita	Lee et al. 2008
	Acetilación de histonas	Genes <i>Egr1, Zif268, C/EBP</i> Hist. H4, H3, HDAC5	Plasticidad sináptica Memoria implícita	

Tabla 1. Mecanismos epigenéticos de la memoria explícita de largo plazo en *Mus musculus* y de la memoria implícita de largo plazo en *Aplysia californica*.

3.3. Mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica en metazoarios

Como se expuso al principio, la finalidad de este trabajo es derivar los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo descritos, hasta los mecanismos epigenéticos de la memoria epigenética transgeneracional en procariontes, y demostrar que estos se encuentran conservados, a nivel de la metilación del ADN. Cumpliendo la misma función adaptativa en especies filogenéticamente distantes entre sí. Lo anterior representa un enorme salto en la escala filogenética, debido a la distancia que separa a tales especies. Por lo que la estrategia metodológica es irse acercando a través de especies que se encuentren en puntos medios y que sean de relevancia para los fines de este trabajo, y así lograr establecer dicha conexión. En este sentido, se ha escogido ilustrar los mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica en metazoarios basales por su cercanía filogenética con los organismos unicelulares. Por esto se ha considerado que tales especies son un buen punto de conexión que permiten el descender hasta los eucariontes unicelulares y posteriormente hasta los procariontes.

Como se ha ilustrado, la investigación sobre los mecanismos epigenéticos de la memoria se ha centrado en organismos modelo como *Mus musculus*, y *Aplysia californica*, y en menor medida en invertebrados como la mosca *Drosophila melanogaster*. Aunque estudios han reportado capacidades de memoria de largo plazo en invertebrados como el nematodo *Caenorhabditis elegans* (Klosin et al. 2017) o el pulpo *Octopus vulgaris* (Hochner, 2003). Sin embargo, los mecanismos epigenéticos de la memoria en estas dos últimas especies permanecen en gran medida desconocidos pues no han sido estudiados, como el caso de *Octopus vulgaris*. En este sentido, *Aplysia californica* es un molusco marino con un sistema nervioso simple, y constituye un modelo clásico de la memoria, pero existen especies con sistemas nerviosos más simples y primitivos, conocidas como metazoarios basales, las cuales incluyen a los cnidarios, ctenóforos y moluscos, y diversas especies de corales, hidras, medusas y anemonas (Dixon et al. 2016).

Como se afirmó anteriormente, esta clase de animales representa un punto de contacto medio entre los mecanismos epigenéticos de la memoria en neuronas y bacterias por dos razones: una es debido a que el sistema nervioso evolucionó por primera vez en estos organismos, y la segunda es que se encuentran relativamente cercanos, filogenéticamente hablando, a los organismos unicelulares (Bucher, 2015; Kristan, 2016; Marlow & Arendt, 2014). Pues a esta escala filogenética es a donde se busca derivar los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo (Oliveira, 2016). Esta cercanía entre metazoarios basales y organismos unicelulares es tan estrecha, aunque no es tan evidente, que diversos genes y proteínas sinápticas importantes en la evolución del sistema nervioso y las sinapsis, estaban ya presentes en organismos unicelulares ancestrales (Emes & Grant, 2012; Ryan & Grant, 2009). E incluso, proteínas quinasas que son relevantes para la formación de la memoria de largo plazo como CamKII o el gen Dlg/PSD-95 (Bailey, Kandel & Harris, 2017) ya estaban presentes en organismos unicelulares ancestrales (Burkhardt et al. 2014; Buckardt, &

Sprecher, 2017). Lamentablemente no se han explorado las capacidades de memoria y de plasticidad sináptica en la gran mayoría de estos metazoarios basales, más allá de algunos protocolos de aprendizaje asociativo simples en especies de hidras y medusas (Aktius, Nordahl & Ziemke, 2008). De esta forma, los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo que podrían exhibir estos animales permanecen desconocidos. De acuerdo con lo anterior, debido a la falta de investigación sobre la plasticidad sináptica en estas especies, se han recapitulado los mecanismos epigenéticos implicados en procesos de plasticidad fenotípica adaptativa, generalmente ante estímulos medioambientales estresores, así como mecanismos epigenéticos del desarrollo, en torno a la metilación del ADN.

Aunque la investigación es escasa, el interés por estudiar las capacidades de plasticidad fenotípica adaptativa en estos organismos responde en gran medida a que las condiciones ambientales de los océanos, que es el hábitat de estas especies, han cambiado conforme la actividad humana y la industrialización. Para adaptarse a estas condiciones, los metazoarios hacen uso de mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica al producir fenotipos adaptativos ante las presiones del entorno (Hofmann, 2017). Tal como lo hace un circuito neuronal al formar plasticidad sináptica, mediante la expresión de genes que permiten la adaptación al ambiente (Guan, Xie & Ding, 2015). En este sentido, resulta fundamental entender cómo es que estos organismos logran adaptarse a las condiciones fluctuantes y de estrés que puedan generar la actividad humana (Reusch, 2014). Como se mencionó, la adaptación se logra mediante la generación de plasticidad fenotípica, la cual constituye una forma de adaptación más rápida que formas de adaptación evolutiva por mutaciones aleatorias (Jablonka & Raz, 2009; Verhoeven, Vonholdt & Sork, 2016).

Recientemente se ha investigado cómo los mecanismos epigenéticos contribuyen a la generación de plasticidad fenotípica en metazoarios (Ledón-Rettig, 2013). El mecanismo epigenético más investigado en este sentido es la metilación del ADN. Se ha descubierto que la regulación de la expresión génica por metilación del ADN produce fenotipos adaptativos ante condiciones ambientales estresantes en estos organismos (Roberts & Gavery, 2012). Y esto les permite responder de una manera adaptativa a los cambios ambientales de origen antropogénico consecuencia de la actividad humana (Dixon, Line & Matz, 2016; Metzger & Schulte, 2016). La investigación de los mecanismos epigenéticos ha sido de un amplio interés dentro de la biología evolutiva, y el uso de organismos modelo no tradicionales se ha incrementado en los últimos años (Richards, Bossdorf & Pigliucci, 2010). Estos datos emergentes han permitido a los investigadores evaluar el papel de dichos mecanismos en un contexto ambiental y ecológico, específicamente en respuesta a estímulos aversivos o estresantes (Ledón-Rettig, 2013). Este mismo abordaje se ha realizado en la investigación de los mecanismos en lo que se conoce como memoria epigenética hereditaria de estrés, en plantas como *Arabidopsis thaliana* (Lämke et al. 2016).

La investigación epigenética con perspectiva evolutiva en metazoarios basales busca comprender el papel de los mecanismos de la plasticidad fenotípica adaptativa para desdeñar

las capacidades y límites de la adaptación de tales organismos marinos (Dixon, Bay & Matz, 2014; Dimond & Roberts, 2016; Riviere et al. 2013). La regulación de la expresión génica es un factor fundamental para la adaptación biológica de los organismos vivos, independientemente de los estímulos o situaciones a los que se deben de adaptar, y aplica tanto para organismos con sistema nervioso como para organismos que carecen de uno. Como se mencionó anteriormente, estos metazoarios basales habitan ambientes acuáticos, por lo que sus capacidades de plasticidad fenotípica están adaptadas a este contexto ecológico (Dixon, Line & Matz, 2016). Derivado de esto, a continuación, se presenta una serie de ejemplos para ilustrar lo anterior; de esta forma se busca avanzar hasta llegar a organismos procariontes mucho más ancestrales que los metazoarios.

Uno de los metazoarios marinos más estudiados en materia de mecanismos epigenéticos es la ostra del pacífico *Crassostrea gigas*. En una serie de estudios se logró descubrir que, en este molusco, la metilación del ADN es un mecanismo epigenético que participa del proceso de adaptación ante estímulos aversivos estresores como las altas temperaturas. Además, se descubrió que este mecanismo epigenético controla la regulación de la expresión de genes relacionados con la tolerancia térmica en este organismo. En condiciones experimentales, *Crassostrea gigas* es capaz de generar fenotipos adaptativos que le permiten regular su metabolismo ante altas temperaturas, a través de la expresión del gen *HSP70*, que a su vez es metilado por la metiltransferasa DNMT1. Lo anterior muestra el nivel de plasticidad fenotípica de este molusco para responder adaptativamente ante la presencia de estímulos estresores (Hamdoun, Cheney & Cherr, 2003). Una pregunta abierta de interés es si estos patrones de expresión génica son susceptibles de ser heredados (Gavery & Roberts, 2010).

De lo anterior, resulta interesante destacar que la metiltransferasa DNMT1 ha sido señalada como un elemento importante durante la expresión génica de la plasticidad sináptica en la memoria de largo plazo (Feng et al. 2010). Como se ilustra en la figura 10, la familia de las metiltransferasas DNMT1 tiene una larga historia evolutiva que data de los procariontes, y que se ha conservado en eucariontes unicelulares y metazoarios hasta mamíferos (Dabe et al. 2015). Así mismo, se ha reportado que la metilación del ADN es un mecanismo epigenético importante durante la regulación del ciclo de vida de *Crassostrea gigas*. Específicamente durante las etapas tempranas del desarrollo (Riviere et al. 2013). Y también ha sido reportada en otros moluscos como el pulpo *Octopus vulgaris*, en esta especie se producen mecanismos epigenéticos de metilación en los genes *HpaII* y *MspI*, por la metiltransferasa DNMT2, durante el proceso de diferenciación del tejido celular en las etapas tempranas de su ciclo de vida (Díaz Freije et al. 2014). También se ha señalado que este molusco posee formas de plasticidad sináptica similares a la potenciación de largo plazo, aunque dicho organismos carezca de un hipocampo (Hochner, 2003). Pues este patrón electrofisiológico es una característica de la memoria explícita de largo plazo (Kandel, Dudai & Mayford, 2014). Pero no se han investigado los mecanismos epigenéticos que podrían estar participando de la formación de esta particular forma de memoria en *Octopus vulgaris*, así como los genes, histonas y transferasa que pudieran estar implicadas.

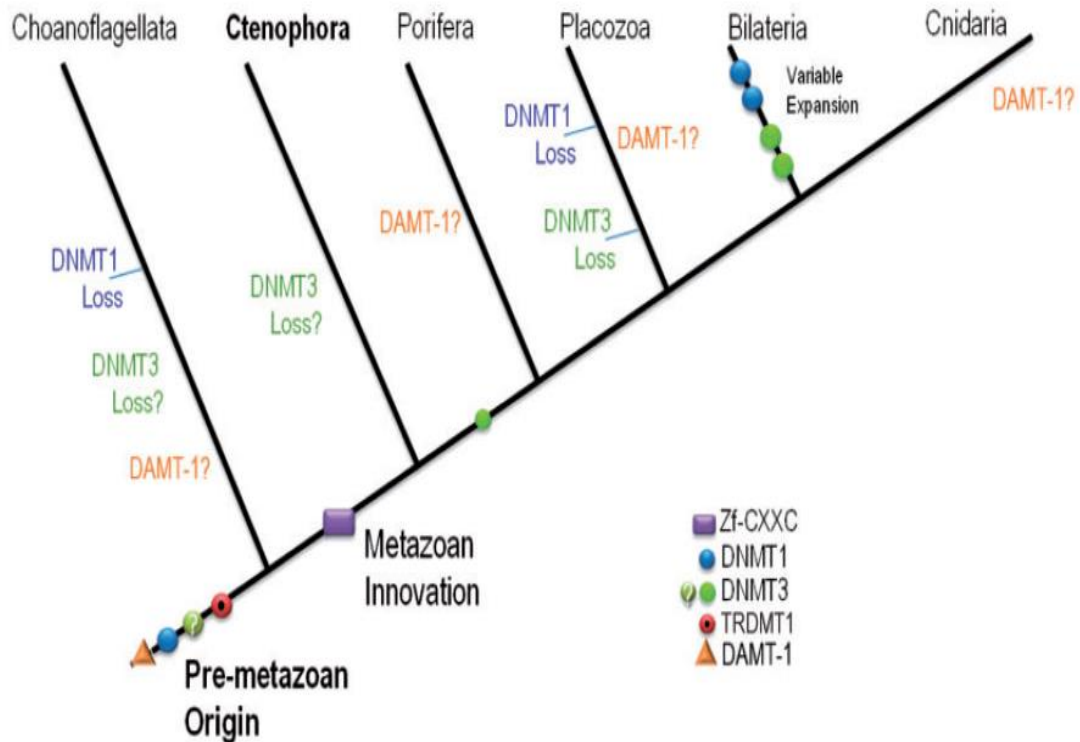


Figura 10. Árbol filogenético de la evolución de la familia de las transferasas DNMT. La metiltransferasa DNMT1 se originó temprano en la evolución de los eucariontes, pero la variación zf-CXXC es específica de los metazoarios. Los coanoflagelados y los placozoos han perdido la transferasa DNMT1. En cambio, DNMT3 que está relacionada con la plasticidad sináptica (Oliveira, Hemstedt & Bading, 2012), tiene homólogos en procariontes y plantas y está presente en porífera, que son especies de esponjas y en cnidarios. Por otra parte, la metiltransferasa DAMT-1 está presente en eucariontes unicelulares, ctenóforos, procariontes y algas unicelulares. Lo que sugiere un origen ancestral pre-metazoario, de estas metiltransferasas. Recuperado de Dabe et al. (2015).

En otro estudio reciente se reportó que los patrones epigenéticos de la metilación del ADN en el coral *Acropora digitifera* y en la anémona *Nematostella vectensis* se encuentran conservados durante la producción de plasticidad fenotípica con fines adaptativos ante estímulos térmicos estresores (Hofmann, 2017). Mediante mecanismos epigenéticos de metilación del ADN, estos cnidarios regulan la expresión de genes esenciales que participan de la generación de plasticidad fenotípica para el proceso de adaptación. Por ejemplo, la familia de genes *DEGs* en *Acropora digitifera* le permiten regular su aclimatación metabólica por efecto de los cambios en la variación de la temperatura, que replican la ecología marina de las fluctuaciones generadas por la actividad humana y la industrialización (Marsh, Hoadley & Warner, 2016).

Un estudio similar se realizó en el coral de arrecife *Acropora millepora*, en él se evaluaron experimentalmente las capacidades de plasticidad fenotípica de este cnidario al exponerlo a condiciones ambientales de estrés térmico para después ser trasplantado de su hábitat natural a condiciones controladas de laboratorio. En respuesta a lo anterior, se registró la actividad de mecanismos epigenéticos de metilación del ADN, mediados por los estímulos ambientales aversivos. Para regular la aclimatación metabólica al medio, *Acropora millepora* expresa genes implicados en dicho proceso, como son la familia de genes *DEGs*, los cuales cumplen la misma función en *Acropora digitifera* (Marsh, Hoadley & Warner, 2016). Esto muestra cómo los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, están a disposición para la formación de plasticidad fenotípica con fines adaptativos ante la presencia de estrés ambiental tanto en neuronas durante la plasticidad sináptica (Day & Sweatt, 2010), como en esta clase de organismos basales durante la adaptación al estrés térmico (Dixon et al. 2014). Si los patrones de expresión génica que producen esta plasticidad fenotípica en *Acropora millepora* son susceptible de herencia, es una interrogante que permanece abierta.

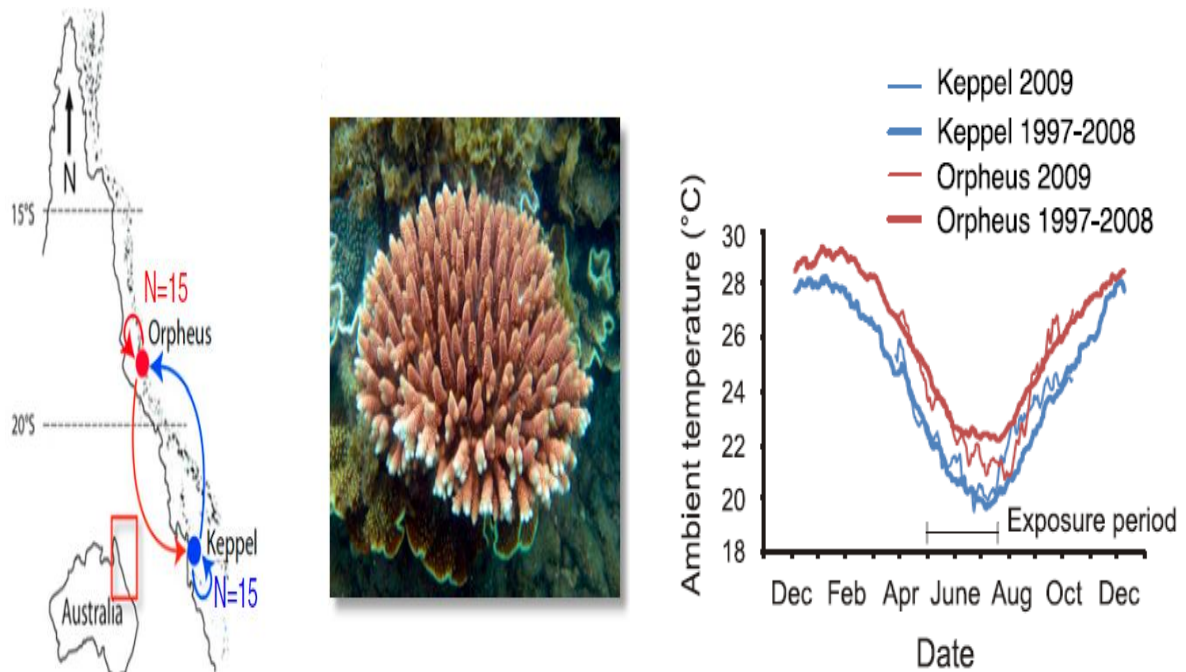


Figura 11. Diseño del experimento de plasticidad fenotípica en *Acropora millepora*. De izquierda a derecha se observa su hábitat en la costa de Australia, de donde se extrajeron 15 ejemplares de dos lugares distintos. Al centro se ve una imagen de este cnidario y a la derecha se muestra una gráfica de las fluctuaciones en la temperatura tanto en su hábitat y en el laboratorio, las cuales inducen la propia plasticidad adaptativa epigenética. Recuperado de Dixon et al. (2016).

Otro ejemplo de plasticidad fenotípica en metazoarios basales se encuentra en el molusco *Spiophanes tcherniai*. Este animal es un organismo de forma tubular que habita aguas frías del Ártico y vive en colonias de varias decenas de individuos. En un reciente estudio se reportaron aumentos en los niveles de metilación del ADN con fines de regulación del metabolismo energético, igualmente como una respuesta ante factores de estrés ambiental. Este molusco habita en temperaturas bajo cero, pero al ser expuesto a temperaturas cálidas, se ve en la necesidad de adaptarse a tales condiciones al regular su metabolismo, a través de mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN. Debido a que el genoma de *Spiophanes tcherniai* no se ha secuenciado, se desconocen los genes implicados en dicho proceso de plasticidad fenotípica adaptativa (Marsh & Pasqualone, 2014).

También los corales son cnidarios con increíbles capacidades de adaptación. Los niveles de acidificación de su hábitat son cada vez más altos a causa de la actividad humana, por lo que estos organismos se ven en la necesidad de adaptarse ante tales condiciones de estrés ambiental (Marsh, Hoadley & Warner, 2016). En un estudio reciente se evaluó la plasticidad fenotípica en el coral *Pocillopora damicornis* en condiciones elevadas de acidificación en un tanque de cultivo. Como en los anteriores ejemplos, la plasticidad fenotípica se dio a nivel de la regulación metabólica, a través de mecanismos epigenéticos de metilación del ADN regulados específicamente por las transferasas DNMT3a, DNMT3b (Dimond & Roberts, 2016). De forma interesante, estas transferasas también están implicadas en la plasticidad sináptica de la memoria de largo plazo (Feng et al. 2010). Tales estudios muestran cómo los mecanismos epigenéticos inducidos por factores de estrés son fundamentales para la plasticidad fenotípica en metazoarios basales (Dixon et al. 2016, Putnam, Davidson & Gates, 2016) y que las transferasas implicadas son tan ancestrales que se han conservado hasta las neuronas, en donde participan de la regulación de la plasticidad sináptica (Oliveira, Hemstedt & Bading, 2012).

Además de participar en procesos de plasticidad fenotípica, los mecanismos epigenéticos en estos metazoarios también regulan su desarrollo. Por ejemplo, la regulación epigenética tiene un papel importante en el desarrollo del cnidario *Hydra magnipapillata*. Durante la formación de la cabeza se activa una serie de vías de señalización que regulan la expresión de los genes *Hv_Bra1*, *CnGsc* y *Hv_Pitx1* por medio de mecanismos epigenéticos de acetilación y metilación de histonas en H3K4me3, H3K27ac y H3K9ac (Reddy et al. 2020). Cabe señalar que la metilación en H3K4me3 está implicada en procesos de plasticidad sináptica durante la formación de memoria explícita de largo plazo (Parkel et al. 2013). Estos mecanismos epigenéticos también cumplen un papel fundamental en procesos del desarrollo en otros metazoarios, como son el molusco *Chlamys farreri*, durante la formación de tejido celular (Sun et al. 2014) y en los ctenóforos *Mnemiopsis leidyi*, *Beroe abyssicola* y *Pleurobrachia bachei*, donde cumplen la misma función (Dabe et al. 2015). La posibilidad de que mecanismos epigenéticos en estas especies de metazoarios puedan estar a disposición de la formación de plasticidad sináptica en sus sistemas nerviosos simples, es una cuestión que permanece en gran medida desconocida.

Mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica y del desarrollo en metazoarios				
Especie	Mecanismo	Genes, histonas y transferasas	Función	Referencia
Moluscos				
<i>Crassostrea gigas</i>	Metilación del ADN	Gen <i>HSP70</i> Transf. DNMT1	Adaptación al estrés térmico Plasticidad fenotípica	Gavery & Roberts, 2010
<i>Octopus vulgaris</i>	Metilación del ADN	Genes <i>HpaII, MspI</i> Transf. DNMT2	Desarrollo Diferenciación celular	Díaz Freije et al. 2014
<i>Chlamys farreri</i>	Metilación del ADN	Genes <i>EcoRI, HpaII, MspI</i>	Desarrollo Diferenciación celular	Sun et al. 2014
<i>Spiophanes tcherniai.</i>	Metilación del ADN	Desconocido	Adaptación al estrés térmico Plasticidad fenotípica	Marsh & Pasqualone, 2014
Cnidarios				
<i>Acropora millepora</i>	Metilación del ADN	Genes <i>DEGs</i>	Adaptación al estrés térmico	Dixon, Bay & Matz, 2016
<i>Pocillopora damicornis</i>	Metilación del ADN	Transf. DNMT3a, DNMT3b	Adaptación al estrés térmico Plasticidad fenotípica	Putnam, Davidson & Gates, 2016)
<i>Acropora digitifera</i>	Metilación del ADN	Genes <i>DEGs</i>	Adaptación al estrés Plasticidad fenotípica	Marsh, Hoadley & Warner, 2016
<i>Nematostella vectensis</i>	Metilación del ADN	Transf. DNMT3	Adaptación al estrés térmico Plasticidad fenotípica	Marsh, Hoadley & Warner, 2016
<i>Hydra magnipapillata</i>	Metilación del ADN	Genes <i>Hv_Bral, CnGsc, Hv_Pitx1</i>	Desarrollo Diferenciación celular	Reddy et al. 2020
	Metilación de histonas	Hist. H3K4me3, H3K27ac, H3K9ac		

Ctenóforos				
<i>Mnemiopsis leidyi</i>	Metilación del ADN	Gen TRDMT1 Transf. DNMT1zf-CXXC	Desarrollo Diferenciación celular	Dabe et al. 2015
<i>Beroe abyssicola</i>	Metilación del ADN	DNMT1 zf-CXXC	Desarrollo Diferenciación celular	
<i>Pleurobrachia bachei.</i>	Metilación del ADN	DNMT1zf-CXXC Genes E2F, RB1 y HELLS	Desarrollo Diferenciación celular	

Tabla 2. Mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica y del desarrollo en metazoarios marinos basales. Así como los genes, histonas y transferasas reportadas en la literatura especializada, aunado a la función biológica adaptativa que cumplen en estas especies.

3.4. Mecanismos epigenéticos en eucariontes unicelulares

Se han ilustrado los mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica en metazoarios basales como un punto medio de interconexión, en el recorrido por vincular los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo con los mecanismos epigenéticos de la memoria transgeneracional en procariontes. Para poder demostrar la hipótesis planteada sobre el origen ancestral de los mecanismos de la memoria neuronal debemos bajar aún más en la escala filogenética. Un tipo especial de organismos que se presentan inevitables en su abordaje, antes de llegar al destino final, son los eucariontes unicelulares, así como los mecanismos epigenéticos, tanto del desarrollo como de memoria epigenética. Estos descubrimientos desafían la concepción neuronal e individualista de la memoria que ha permeado en la investigación científica. Estipulado lo anterior, en este capítulo se procederá a ilustrar ejemplos de mecanismos epigenéticos en algunas especies de protozoarios, para demostrar que ambos mecanismos epigenéticos de la memoria, que son la metilación del ADN y la modificación de histonas, se encuentran presentes en eucariontes unicelulares, y que se encuentran implicados en procesos del desarrollo y en la formación de memoria epigenética poblacional hereditaria.

Los eucariontes unicelulares son microorganismos que poseen un núcleo celular y conservan los dos mecanismos epigenéticos que se han descrito, subyacentes a la plasticidad sináptica y a la plasticidad fenotípica en metazoarios marinos basales, y son la metilación del ADN y modificación de las histonas (Hattman, 2005; Sullivan, Naguleswaran, & Angel, 2006). Es

la presencia de un núcleo celular lo que permite que estos mecanismos epigenéticos se encuentren presentes hasta esta escala filogenética, pues a diferencia de los organismos procariontes que carecen de un núcleo celular y sólo cuentan con mecanismos de metilación del ADN, todos los eucariontes cuentan con ambos mecanismos (Casadesus & Low, 2006).

Cabe señalar que la investigación sobre los mecanismos epigenéticos en protozoarios se ha centrado principalmente en parásitos, debido a la relevancia que esto implica para las áreas médicas y de la salud (Bhattacharya, 2002; López-Rubio, 2007). Sin embargo, han surgido diversas investigaciones que buscan comprender los aspectos de carácter evolutivo relacionados a los mecanismos epigenéticos en estos organismos, así como las ventajas adaptativas que confieren en los diferentes contextos ecológicos que habitan (Jablonka & Lamb, 2005; Verhoeven, Vonholdt & Sork, 2016). Como lo demuestra la evidencia que se ha presentado, tales mecanismos permiten procesos adaptativos de corto y largo plazo mediante la generación de plasticidad fenotípica, por ejemplo, en la plasticidad sináptica durante la formación de memoria neuronal de largo plazo (Crystal & Glanzman, 2013). Los mecanismos epigenéticos permiten que la adquisición de diversos fenotipos sea también un proceso reversible, y esto ocurre en una escala temporal mucho menor que el proceso de evolución por herencia de mutaciones genéticas (Jablonka, 2017; Lind & Spagopoulo, 2018). Debido a la escasa investigación sobre los mecanismos epigenéticos en eucariontes unicelulares con perspectiva ecológica y evolutiva, se ha decidido incluir una descripción de tales mecanismos con relación a aspectos del desarrollo. Esto con la finalidad de demostrar que están presentes en esta escala filogenética (Croken, Nardelli & Kim, 2012). Al igual, se presentan dos casos paradigmáticos de mecanismos epigenéticos implicados en la formación de memoria de largo plazo poblacional en el eucarionte unicelular *Saccharomyces cerevisiae*.

3.4.1. Mecanismos epigenéticos del desarrollo en parásitos protozoarios

Los parásitos protozoarios constituyen una fuente importante de mortalidad e infección para los humanos. Estos organismos poseen complejos ciclos de vida que llevan a cabo en sus hospederos, y para esto ponen en marcha mecanismos epigenéticos, en respuesta a una amplia variedad de señales ambientales como son estímulos de estrés, transición a otros hospederos o como defensa para adaptarse a las respuestas inmunes del hospedero (Duraisingh, 2005).

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético que se ha investigado mucho en mamíferos, tal como es el caso de la memoria de largo plazo (Blaze & Roth, 2013). Sin embargo, la investigación en organismos eucariontes unicelulares es escasa, mientras que los mecanismos epigenéticos de modificación de las histonas han sido más estudiados en estos organismos (Jeltsch, 2006; Hattman, 2005). En este sentido, se ha descubierto que las histonas H1, H2A, H2B, H3 y H4 se encuentra ampliamente conservadas en protozoarios, y se han estudiado en parásitos como *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei* y *Toxoplasma gondii*, donde las modificaciones epigenéticas de las histonas participan de la regulación de la expresión génica durante el desarrollo y en el ciclo de vida de estos organismos unicelulares (Iyer, 2008).

Los mecanismos epigenéticos de modificación de histonas se han conservado muy bien durante la evolución de los eucariontes unicelulares y multicelulares, que la acetilación de las histonas se encuentra asociada con la activación génica, y la metilación de las histonas se encuentra asociada tanto con la activación como con la represión génica (Bougdour, 2010; Willbanks et al. 2016). Esto coincide con la evidencia presentada sobre los mecanismos epigenéticos de la memoria, donde la marca por metilación en la histona H3K4me3 está relacionada a la transcripción de genes de la plasticidad sináptica, mientras que la sobreacetilación en HDAC2 se asocia con la represión de la expresión de los genes *BDNF* y *Egr1* en la plasticidad sináptica (Guan et al. 2009).

Los mecanismos epigenéticos, además de regular el ciclo de vida de estos parásitos, también son reclutados para la generación de adaptación ante estímulos de estrés ambiental, como son las respuestas del sistema inmunes del hospedero, mediante un mecanismo que se conoce como variación antigénica (Croken, Nardelli & Kim, 2012). Ante las defensas del sistema inmune, parásitos como *Giardia lamblia* y *Plasmodium falciparum* regulan la expresión génica para poder adaptarse ante tales condiciones aversivas (Rivero, 2010). Por otra parte, marcas epigenéticas por metilación en las histonas H3K4me3 y H3K9ac de *Plasmodium falciparum* se encuentran implicadas en la expresión de genes que regulan el ciclo de vida durante el desarrollo temprano de este parásito. También se ha señalado que existen dos tipos de transferasas características en *Plasmodium falciparum*: GCN5 y MYST, y se ha reportado que la sobreexpresión de la acetiltransferasa MYST produce disrupciones e interrumpe el desarrollo del ciclo de vida (Bartafi, 2010). Respecto a la metilación del ADN, hay evidencia de que las ancestrales metiltransferasas DNMT3 y DNMT2 cumplen un papel importante en la regulación de la expresión de los genes que inducen factores de virulencia en estos parásitos (Ponts et al. 2013).

Toxoplasma gondii es otro parásito que presenta mecanismos epigenéticos similares a los de *Plasmodium falciparum*. Este microorganismo tiene un mecanismo adaptativo para protegerse de los estímulos de estrés ambiental generados por el sistema inmune del hospedero. Mediante marcas epigenéticas de metilación en la histona H2A.Z, se regula la expresión de genes que modifican su ciclo de vida, lo que induce a este parásito a adoptar una forma quística que le permite resistir y mantenerse por varios años dentro del hospedero hasta que los estímulos estresores hayan desaparecido (Bougdour, 2010). Así mismo, la metilación del ADN por acción de la transferasa DNMT6, es un mecanismo epigenético implicado en la regulación de la expresión de genes que inducen los factores de virulencia en *Toxoplasma gondii* (Ponger & Li, 2005).

La regulación epigenética de factores de virulencia también ha sido reportada en otro eucarionte unicelular como la ameba *Entamoeba histolytica* (Fisher, 2004). En las amebas *Dictyostelium discoideum* y *Entamoeba histolytica* se ha mostrado que la metilación del ADN mediada por la metiltransferasa DNMT2, se ve aumentada durante las últimas etapas del desarrollo del ciclo de vida (Fisher, 2004). Y que la inhibición de la metiltransferasa

DNMT2 en *Dictyostelium discoideum* produce cambios morfológicos y alteraciones fenotípicas durante el desarrollo (Kato et al. 2006). En el protista *Physarum polycephalum*, la metilación del ADN también está implicada en la regulación de la expresión de genes que median el proceso de diferenciación celular durante las etapas del ciclo de vida (Glöckner & Marwan, 2017). De forma interesante, estudios recientes han reportado capacidades de memoria espacial de navegación en este protista (Reid et al. 2012). Sin embargo, los mecanismos epigenéticos que subyacen a esta forma de memoria o si los patrones de expresión génica que la forman son susceptibles de herencia, son cuestiones que no han sido abordadas experimentalmente. La regulación de la expresión génica por metilación del ADN también juega un papel importante en el proceso de control de ADN parasitario en otros eucariontes unicelulares como *Dictyostelium discoideum*, *Neurospora crassa* y *Entamoeba histolytica* (Banerjee & Lohia, 2003; Selker, 2003). Esta función se encuentra conservada hasta humanos y otros eucariontes superiores (Klose & Bird, 2006), y se ha sugerido que su origen es procarionte, donde evolucionó como un mecanismo de protección contra el ADN parasitario de virus (Madhani, 2013; Tock & Dryden, 2005).

3.5. Memoria epigenética transcripcional

Como se ha visto hasta el momento, los organismos vivos modifican su expresión génica para adaptarse ante estímulos de estrés que puedan generarse en su medio ambiente, independientemente de si estos ocurren en un contexto ecológico o experimental en laboratorio. Tales estímulos pueden estar relacionados con la temperatura, la disponibilidad de nutrientes, los niveles de pH o estímulos aversivos como choques eléctricos, como en el caso de los protocolos de condicionamiento en *Aplysia californica* (Kandel, 2012). Esta capacidad se encuentra ampliamente distribuida sin importar el tamaño, especie, nicho ecológico o complejidad fisiológica del organismo (Jablonka, 2005). La plasticidad fenotípica de largo plazo o reversible, mediada por mecanismos epigenéticos de expresión génica, otorga ventajas adaptativas en una amplia variedad de organismos, tanto unicelulares como multicelulares. Algunos ejemplos son en la formación de memoria epigenética en bacterias (Xu et al. 2018), en plantas como *Arabidopsis thaliana* (Avramova, 2015), o para la plasticidad sináptica de la memoria implícita y explícita, la cual constituye una forma de plasticidad fenotípica (Kandel, 2012).

La ventaja adaptativa de este mecanismo epigenético radica en que confiere a los organismos la capacidad de retener la plasticidad fenotípica que es inducida por la experiencia para mejorar la adaptación ante condiciones aversivas que pudieran presentarse en el futuro (Lind & Spagopoulo, 2018). Esto mismo sucede con la memoria neuronal, es decir, sirve para la misma función adaptativa (Stock & Zhang, 2013). Sin embargo, el entender la memoria como una capacidad exclusivamente generada por el sistema nervioso, representa una forma limitada de concebir su naturaleza, pues solo podría ser atribuida a organismos que poseen uno (Keijzer, 2017; Lyon, 2015). Mientras que la capacidad de retener las experiencias para el ajuste de la conducta en función del pasado, es una facultad inherente a muchas formas de

vida, independientemente de si poseen o no un sistema nervioso, o de si son organismos unicelulares o multicelulares (Baluška & Levin, 2016; Calvo & Baluška, 2015; Pinto & Mascher, 2016; Webre, Wolanin & Stock, 2013).

Debido al ciclo de vida de los organismos unicelulares, los cuales cuentan con una alta tasa de división por mitosis, la evolución por selección natural ha favorecido y actuado sobre formas de memoria que no se limitan a un aspecto individualista, sino que se manifiestan a nivel poblacional (Guan, Haroon & Bravo, 2012; Lambert & Kussell, 2014). Esta forma de memoria se ha definido como memoria epigenética transcripcional, y al igual que la memoria neuronal, depende de mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica por metilación del ADN y modificación de histonas, al menos hasta eucariontes unicelulares (D'Urso & Brickner, 2016; Xue & Acar, 2018). La diferencia entre estas dos formas de memoria consiste en que la memoria transcripcional o transgeneracional es de naturaleza colectiva, y susceptible de ser heredada a partir de mecanismos de herencia no mendeliana (Jablonka, 2013; Lind & Spagopoulo, 2018). Pues los microorganismos, al dividirse rápidamente, heredan los patrones de expresión génica que produjeron la plasticidad fenotípica, por lo que los fenotipos adaptativos adquiridos son transferidos a lo progenie, manteniendo así las experiencias adaptativas a un nivel poblacional (D'Urso & Brickner, 2014; Kundu, Horn & Peterson, 2007). Mientras que la memoria neuronal de largo plazo depende de mecanismos de plasticidad fenotípica como la plasticidad sináptica, los cuales son mantenidos a nivel de los circuitos neuronales específicos implicados, y dentro de un organismo individual, dado que el tiempo de vida de un organismo con sistema nervioso es más prolongado a diferencia de los organismos unicelulares. Esto de entrada problematiza el concepto de individuo y sobre lo que constituye un organismo biológico, lo cual es un tema ampliamente discutido en filosofía de la biología (Pepper & Herron, 2008).

Como se mencionó anteriormente, la adaptación al estrés ambiental depende de la expresión génica vía los mecanismos epigenéticos de metilación y modificación de histonas (Gibney, E. & Nolan, 2010). Dichos mecanismos epigenéticos, en el caso de los organismos unicelulares, pueden generar formas de memoria de estrés hereditaria que se mantiene por varias generaciones a través de mecanismos de herencia epigenética. Una especie de eucarionte unicelular en la cual se ha reportado esta forma de memoria es en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (D'Urso & Brickner, 2016). Este organismo unicelular puede adaptarse rápidamente a condiciones de estrés ambiental (Gasch, Spellman & Kao, 2000), por lo que la memoria epigenética transcripcional le otorga una ventaja adaptativa a este organismo. Al heredarse los patrones de expresión de fenotipos adaptativos ante las experiencias de estrés, los descendientes de las levaduras que experimentaron tales estímulos pueden regular su expresión génica de una manera más rápida, sin haber pasado por la misma experiencia de estrés ambiental (Berry & Gasch, 2008; D'Urso & Brickner, 2014). En este sentido, recientemente se han reportado dos sistemas de memoria epigenética transcripcional en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*: memoria epigenética *INO1* y *GAL*.

3.5.1. Memoria epigenética transcripcional *GAL* en *Saccharomyces cerevisiae*

La memoria epigenética transcripcional *GAL* de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* puede ser activada por el azúcar galactosa, e involucra la expresión de los genes *GAL1*, *GAL2*, *GAL7* y *GAL10*. La expresión de dichos genes depende del factor de transcripción Gal4, que se une a las regiones promotoras. Si el azúcar galactosa se encuentra ausente en el medio, el represor transcripcional Gal80 interactúa con el factor de transcripción Gal4, e inhibe la transcripción de los genes *GAL*. Cuando las levaduras son removidas de un ambiente sin la presencia de galactosa a uno rico en esta azúcar, la activación de los genes *GAL* ocurre lentamente, pero cuando la misma población de levaduras es expuesta a la galactosa por segunda vez después de haber sido expuesta por varias horas en un medio sin galactosa, la transcripción de los genes *GAL* ocurre mucho más rápido. Esta forma de memoria epigenética transcripcional *GAL* es generada al heredarse los patrones de expresión génica durante la división celular por mitosis, y a su vez, pueden mantenerse hasta por siete generaciones en la población (Kundu & Peterson, 2010).

La proteína Gal1 cumple un papel fundamental para la formación de la memoria epigenética en la levadura. Gal1 impide que Gal80, un represor transcripcional, ingrese al núcleo celular, e inhiba la expresión de los genes *GAL*. Esta proteína Gal1 es acumulada durante la exposición a la galactosa y dicha acumulación se mantiene después de la división celular. En consecuencia, la inhibición de Gal80 es más efectiva y la expresión génica sucede de una forma rápida, una vez que las levaduras vuelven a experimentar la presencia de galactosa (Sood et al. 2017). En este sentido, las levaduras resultantes de la división celular, que han heredado el patrón de expresión génica, mantienen la experiencia de las levaduras que sí experimentaron la privación de los nutrientes, en este caso de la galactosa. De esta manera, la memoria epigenética se manifiesta a nivel poblacional pues no solo se hereda el patrón de expresión, sino que se mantiene la respuesta adaptativa producto de la herencia epigenética (Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019).

3.5.2. Memoria epigenética transcripcional *INO1* en *Saccharomyces cerevisiae*

Otro ejemplo de memoria transcripcional epigenética en *Saccharomyces cerevisiae* es *INO1*. Esta memoria se forma en levaduras que han sido privadas del azúcar inositol, el cual es un nutriente para este organismo (Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019). La privación del inositol desencadena la transcripción del gen *INO1*, y a su vez, tal privación produce la relocalización de *INO1* en la periferia del núcleo celular poroso de la levadura. La movilización de *INO1* al núcleo está mediada por los factores de transcripción Put3 y Cbf1, que unen las secuencias de reclutamiento GRS I y GRS II a *INO1*, tal como se ilustra en la parte inferior de la figura 12, donde *INO1* permanece anclado al núcleo (D'Urso & Brickner, 2014). Cuando ocurre una posterior adición de inositol al medio de la levadura se desencadena la represión transcripcional de *INO1*. El gen permanece anclado al complejo poroso a través de un mecanismo donde el factor de transcripción Sfl1 se une a la secuencia de reclutamiento MRS, en interacción con un componente del complejo nuclear poroso llamado Nup100, que lo

mantiene fijado al núcleo. Esta localización persistente de *INO1* en la periferia nuclear da como resultado que el proceso de transcripción posterior ocurra rápidamente ante otra privación del azúcar inositol (Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019). Al igual que en la memoria GAL, este patrón de expresión génica es heredado durante la división celular por mitosis hasta por cuatro generaciones, por lo que esta respuesta adaptativa se mantiene a nivel poblacional (D'Urso & Brickner, 2016). Este proceso también involucra modificación de las histonas, particularmente la metilación de H3K4me2, que permite que el ARN polimerasa II lleve a cabo el proceso de transcripción de *INO1* de una manera más rápida, en las levaduras descendientes que heredaron el patrón de expresión. En este sentido, la memoria epigénética transcripcional *INO1* otorga una ventaja adaptativa al permitir que las levaduras descendientes que han conservado el patrón de expresión génica no tengan que experimentar la privación de nutrientes para poder regular rápidamente la transcripción de *INO1* (Light et al. 2010).

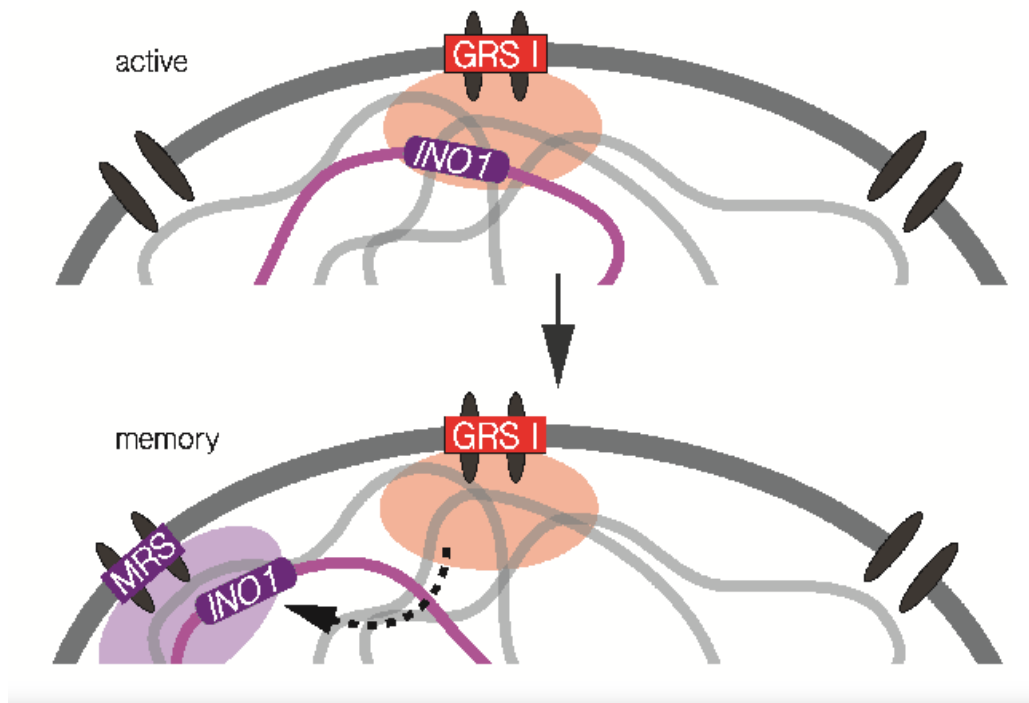


Figura 12. Modelo de la memoria epigénética transcripcional *INO1*. En la parte superior se observa la posición de *INO1* antes de ser expresado por la privación de inositol. Una vez que esto sucede, el gen se moviliza a la periferia del núcleo donde se mantiene anclado por la secuencia de reclutamiento MRS. La localización de *INO1* en la periferia tiene como efecto que la transcripción de este gen se da más rápido y a su vez es mantenida después de la división celular en las levaduras descendientes. Recuperada de Fabrizio, Garvis & Palladino (2019).

Mecanismos epigenéticos del desarrollo y de la memoria epigenética en eucariontes unicelulares				
Especie	Mecanismo	Genes, histonas y transferasas	Función	Referencia
<i>Trypanosoma brucei</i>	Metilación del ADN	DNMT6	Factores de virulencia	Ponger & Li, 2005
	Metilación de histonas	H2A.Z	Desarrollo del ciclo celular Adaptación al hospedero	Croken, Nardelli & Kim, 2012
<i>Plasmodium falciparum</i>	Metilación del ADN	Transf. DNMT3, DNMT2	Factores de virulencia	Ponts et al. 2013
	Metilación de histonas	Transf. MYST, GCN5 Hist. H3K4me3, H3K9ac	Desarrollo del ciclo celular	Croken, Nardelli & Kim, 2012
<i>Leishmania major</i>	Metilación del ADN	DNMT2 y DNMT6	Desarrollo del ciclo celular	Ponger & Li, 2005
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metilación del ADN	DNMT2 Gen EHsp100	Factores de virulencia	Bernes, 2005
<i>Entamoeba invadens</i>	Metilación del ADN	DNMT2	Factores de virulencia	Harony, 2006
<i>Dictyostelium discoideum</i>	Metilación del ADN	DNMT2	Desarrollo del ciclo celular	Kato et al. 2006
<i>Toxoplasma gondii</i>	Metilación de histonas	Hist. H3K76	Desarrollo del ciclo celular	Croken, Nardelli & Kim, 2012
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Metilación de histonas	Genes <i>INO1</i> , <i>GAL</i> Hist. H3K4me2	Memoria epigenética transcripcional	Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019

Tabla 3. Mecanismos epigenéticos del desarrollo y de la memoria epigenética en eucariontes unicelulares.

3.6. Mecanismos epigenéticos en procariontes

El presente trabajo culmina con los organismos unicelulares procariontes. Se ha hecho un largo recorrido, rastreando la conservación de los mecanismos epigenéticos de la plasticidad sináptica, pasando por los mecanismos epigenéticos de la plasticidad fenotípica en metazoarios, hasta los mecanismos epigenéticos del desarrollo y de la memoria epigenética transcripcional en eucariontes unicelulares como levaduras. Se ha presentado evidencia experimental para sustentar la hipótesis de que los mecanismos epigenéticos poseen la capacidad de generar formas de memoria de largo plazo hasta niveles basales de la escala filogenética hasta organismos unicelulares.

Como se ha estipulado en la hipótesis de trabajo, la intención de esta investigación es derivar los mecanismos epigenéticos de la plasticidad sináptica hasta los organismos procariontes, donde la evidencia sugiere que los mecanismos epigenéticos en estos organismos participan de la formación de memoria epigenética poblacional, tal como sucede con los eucariontes unicelulares. En este capítulo se presentan las funciones de los mecanismos epigenéticos en relación con aspectos del desarrollo en procariontes, así como ejemplos de memoria epigenética transgeneracional en poblaciones de bacterias; cerrando así el círculo de la investigación. La cual ha pretendido demostrar que los mecanismos epigenéticos de la memoria neuronal de largo plazo pueden rastrearse hasta los organismos procariontes, donde sorprendentemente cumplen la misma función de producir plasticidad fenotípica de largo plazo con fines adaptativos y a partir de la interacción del organismo con su entorno.

Los mecanismos epigenéticos de los organismos procariontes, como las arqueas y las bacterias, se limitan solo a la metilación del ADN. Esto debido a que las bacterias, a diferencia de los eucariontes, carecen de núcleo celular e histonas, por lo que no cuentan con mecanismos de modificación de la cromatina (Willbanks et al. 2016). Los mecanismos epigenéticos de los procariontes son mucho más simples que los de los eucariontes, donde la expresión génica ocurre en dos niveles diferentes: la transcripción dentro del núcleo y la traducción en el citoplasma. Esto debido a que el material genético de los procariontes no se encuentra protegido por un núcleo celular, y ambos procesos de expresión génica ocurren a un mismo nivel. Sin embargo, recientemente se ha señalado que los mecanismos epigenéticos de los eucariontes tuvieron su origen en el reino ancestral procarionte, y que evolucionaron hace miles de millones de años, donde la evolución por simbiosis dio lugar a la aparición del núcleo celular en un largo periodo que involucra también la evolución de las histonas. Esto derivó en la complejización o como se ha denominado “burocratización” de los mecanismos epigenéticos (Madhani, 2013).

La investigación sobre la función de los mecanismos epigenéticos en procariontes se ha centrado principalmente en bacterias y muy poco en arqueas (Casadesus & Low, 2006). Lo anterior con la finalidad de comprender el papel de los mecanismos epigenéticos en relación con aspectos de interés médico y de la salud, como son la virulencia y patogénesis, aplicados a seres humanos y otras especies animales de importancia (Bierne, Hamon & Cossart, 2012),

tal como en el caso de los eucariontes unicelulares (Croken, Nardelli & Kim, 2012). Y en menor medida, la investigación epigenética ha prestado poca atención a las capacidades de plasticidad fenotípica adaptativa en tales organismos procariontes, pues el microambiente en el que habitan y se desarrollan es altamente dinámico.

Bajo este contexto ecológico, los mecanismos de expresión génica además de regular aspectos del desarrollo y del ciclo de vida, también permiten adaptarse al entorno cambiante, a través de la generación de plasticidad vía la regulación de la expresión génica (Pinto & Mascher, 2016). Estos fenotipos adaptativos en bacterias surgen como respuesta ante variables medioambientales como pueden ser factores de estrés, disponibilidad de nutrientes, temperatura, nivel de pH y osmolaridad. (Wion y Casadesus, 2006). Debido a esto, los mecanismos epigenéticos tienen un papel fundamental para garantizar la supervivencia en estos microorganismos que están extremadamente bien adaptados a su entorno (Jablonka & Lamb, 2005). Para el caso de las bacterias patógenas, estos mecanismos tienen la función de hacer frente a las defensas inmunológicas del hospedero, para colonizar diferentes microambientes o para regular los factores de virulencia (Bierne, Hamon & Cossart, 2012).

3.6.1. Mecanismos epigenéticos del desarrollo en bacterias

En diversas bacterias, la principal transferasa que regula la expresión génica se conoce como Dam, y a su vez es la más estudiada (Casadesus & Low, 2006). Otra metiltransferasa importante es CcrM, que se encarga de expresar genes implicados en el desarrollo del ciclo celular de estos organismos (Reisenauer & Shapiro, 2002). El mecanismo epigenético de metilación del ADN se descubrió en los procariontes por primera vez con el sistema restricción-modificación (R-M) en la bacteria *Escherichia coli*; las principales funciones de este sistema son proteger al genoma del ADN parasitario, el mantenimiento de la identidad de especie entre bacterias y la generación de variación genética (Arber, 2000; Jeltsch, 2003).

Dos clases de metiltransferasas realizan modificaciones epigenéticas en los genomas bacterianos: las asociadas con los sistemas R-M y las llamadas metiltransferasas solitarias; las solitarias incluyen a las transferasas Dam, CcrM y Dcm. La metilación del ADN por estas transferasas está relacionada a procesos fisiológicos, patogénesis y a la interacción huésped-hospedero, mientras que la transferasa Dam está involucrada en procesos celulares vitales, como la replicación cromosómica, procesos de reparación, variación de fase y protección contra virus (Wion y Casadesus, 2006). Así mismo, Dam juega un papel importante en procesos de virulencia en la bacteria *Salmonella entérica*, al regular la expresión de los genes *traJ* y *finP* (Camacho & Casadesus, 2002), al igual que en las bacterias *Haemophilus influenzae* (Watson, Jarisch & Smith, 2004) y *Yersinia pseudotuberculosis* (Taylor, Titball & Oyston, 2005).

Tal como sucede en la plasticidad sináptica, donde la inhibición o sobreexpresión de transferasas tiene un efecto positivo o negativo en la memoria, se ha reportado que la sobreproducción de la metiltransferasa Dam atenúa el nivel de virulencia en *Pasteurella*

multocida, (Chen et al. 2003). Por su parte, la metiltransferasa CcrM participa en la expresión de genes que regulan el ciclo celular en las bacterias *Caulobacter crescentus*, *Brucella*, *Agrobacterium* y *Sinorhizobium* (Marczynski & Shapiro, 2002; Reisenauer & Shapiro, 2002; Robertson et al. 2000). La metilación de la transferasa Dam es importante para la regulación de la expresión de genes implicados en procesos de replicación y reparación, durante la replicación, el ADN polimerasa puede incorporar bases incorrectas al genoma bacteriano por lo que el sistema de reparación corrige estos errores. En este sentido, la metilación del ADN por la metiltransferasa Dam actúa como un marcador epigenético para la maquinaria de reparación (Lobner-Olesen et al. 2005). Por lo que alteraciones en la expresión de Dam, como el aumento o la disminución en su concentración, puede resultar en mutaciones genéticas (Calmann & Marinus 2003; Julio et al. 2002), y la inhibición de la transferasa Dam afecta el proceso de transcripción de genes relacionados con la motilidad, virulencia, metabolismo y biosíntesis en diversas bacterias (Chen et al. 2003). Por su parte, la transferasa CcrM es importante para la expresión de genes implicados en el ciclo celular en *Caulobacter crescentus*, a través del control de la división por mitosis y la formación de colonias (Marczynski & Shapiro, 2002).

Diversos fenotipos asociados a la virulencia en bacterias están regulados por la metilación del ADN, y a su vez, este mecanismo epigenético modula la composición de la superficie celular en relación con la adherencia al huésped que ha sido infectado (Heusipp, Falker & Schmidt, 2006). La función de la metilación del ADN en el control de la virulencia se describió por primera vez en la bacteria *Salmonella entérica*, donde la eliminación de la transferasa Dam reducía la eficacia para colonizar el sistema del hospedero. Lo anterior se ha observado también en *Haemophilus influenzae* (López-Garrido & Casadesús 2010; Watson, Jarisch & Smith, 2004), y en *Klebsiella pneumoniae*, también se ha reportado que la eliminación de Dam produce alteraciones en la virulencia (Mehling et al. 2006). En *Edwardsiella tarda*, que es una bacteria que infecta principalmente a peces, se demostró que la eliminación de Dam produce alteraciones en la adhesión a la mucosa de su hospedero (Sun et al. 2010).

No solo la eliminación de Dam afecta la interacción de la bacteria con el hospedero, sino que su sobreexpresión en *Vibrio cholera* disminuye su capacidad de virulencia y en *Yersinia enterocolitica* altera la motilidad y la virulencia (Julio et al. 2001; Chen et al. 2003). Otras bacterias como *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis* han desarrollado mecanismos epigenéticos que les permite adaptarse ante los estímulos ambientales del entorno dinámico del hospedero. Para ello hacen uso de la variación de fase, que consiste en la evasión de las defensas del sistema inmunológico del hospedero (Hallet, 2001). La variación de fase puede ocurrir a través de varios mecanismos, entre ellos por la regulación de la expresión de genes específicos de virulencia ((Moxon, Bayliss & Hood, 2006; van der Woude 2006), como en el caso de las bacterias *Escherichia coli* y *Salmonella enterica*, que exhiben variación de fase regulada por metilación del ADN (Broadbent, Davies & van der Woude, 2010).

3.6.2. Memoria epigenética transgeneracional en *Escherichia coli*

Más allá de las funciones que cumplen en el desarrollo o virulencia, la importancia de los mecanismos epigenéticos para la generación de plasticidad fenotípica en bacterias es un tema que no ha recibido la atención que merece bajo una óptica evolutiva y ecológica. Sin embargo, la visión de que las bacterias son organismos pasivos, sin repertorio conductual y vida social, ha sido atacada recientemente por varios investigadores en el campo de la microbiología. Se afirma que las bacterias han evolucionado durante miles de millones de años, por lo que son los organismos más adaptados del planeta, y que para lograr esto hacen uso de mecanismos, que de ser implementados por organismos con sistema nervioso serían catalogados como cognitivos (Casadesús & D'Ari, 2002). Conforme a esto, se ha señalado que existe evidencia experimental que demuestra lo anterior, pues las bacterias, al ser organismos extremadamente sensibles a los estímulos ambientales, responden de manera adaptativa a los estímulos de su entorno ecológico, haciendo uso de procesos de aprendizaje, memoria y comunicación, lo cual logran sin la necesidad de poseer un cerebro o sistema nervioso alguno (Casadesús & D'Ari, 2002; Lyon, 2015; Pinto & Mascher, 2016; Stock & Zhang, 2013; Webre, Wolanin & Stock, 2013; Wolf et al. 2008).

En este sentido, la memoria epigenética transcripcional o transgeneracional evidencia qué, entre más pequeño sea un organismo y su ciclo de vida como individuo sea de menor duración, los mecanismos de memoria de largo plazo que pudiesen exhibir se verían manifestados en nivel de la población (D'Urso & Brickner, 2014; Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019). Tal afirmación problematiza la pregunta sobre a quién se le atribuyen las capacidades de memoria, si a los organismos individuales o a la población, lo cual tiene consecuencias importantes de carácter evolutivo (Clarke, 2010; Pepper & Herron, 2008; Pradeu, 2010) y en relación con las definiciones individualistas tradicionales de los mecanismos cognitivos (Lyon, 2015). Para ilustrar lo anterior, se presenten dos ejemplos de cómo los mecanismos epigenéticos son susceptibles de formar procesos de memoria epigenética transgeneracional en la bacteria *Escherichia coli.*, en relación con la resistencia a los antibióticos.

En un experimento se analizaron los mecanismos epigenéticos de la resistencia a los antibióticos de la bacteria *Escherichia coli*, tras ser presentada ante concentraciones bajas y no letales de varios antibióticos (Adam et al. 2008). Este experimento demostró que, en una población isogénica, generada a partir de bacterias expuestas al antibiótico, los patrones de expresión génica de los fenotipos adaptativos que se produjeron por la exposición, eran heredados posteriores a la división celular, por lo que la población de bacterias que no habían experimentado la exposición al antibiótico, había conservado los patrones de expresión adaptativos. Confirmando una memoria epigenética hereditaria de estrés a nivel poblacional. De la misma forma como se reportó con *Saccharomyces cerevisiae* (D'Urso & Brickner, 2014; Kundu & Peterson, 2010; Light et al. 2010). De una forma específica: en el experimento se evaluó la resistencia de *Escherichia coli* al antibiótico ampicilina, se registró

que, en cada caso de exposición, las tasas de supervivencia eran demasiado altas como para ser atribuidas a mutaciones del ADN, es decir, los niveles de resistencia aumentaban cuando las bacterias eran expuestas nuevamente a niveles más elevados de concentración del antibiótico, como lo ilustra la figura 14. Además de que los niveles de sensibilidad a la ampicilina también habían aumentado; de esto se concluyó que la resistencia a la ampicilina era generada por la herencia de los patrones de expresión epigénéticos. Esto es consistente con otra evidencia obtenida en de la bacteria *Cyanobacterium Synechocystis*, en la cual se han reportado procesos de memoria epigénética transgeneracional, en relación con la privación de nutrientes (Hu et al. 2018). Para el caso de *Escherichia coli*, los patrones de expresión génica de resistencia a los antibióticos fueron registrados: los genes candidatos cuya expresión confirieron plasticidad fenotípica manifestaron sobreexpresión. Tres genes fueron identificados: β -lactamase, *GadA* y *GadB*, que se muestran en la figura 15, los tres relacionados con la resistencia a la ampicilina. En la población isogénica derivada de una misma colonia, la tasa de supervivencia era mayor, y esta aumentaba drásticamente a medida que las bacterias eran expuestas a concentraciones más elevadas de ampicilina.

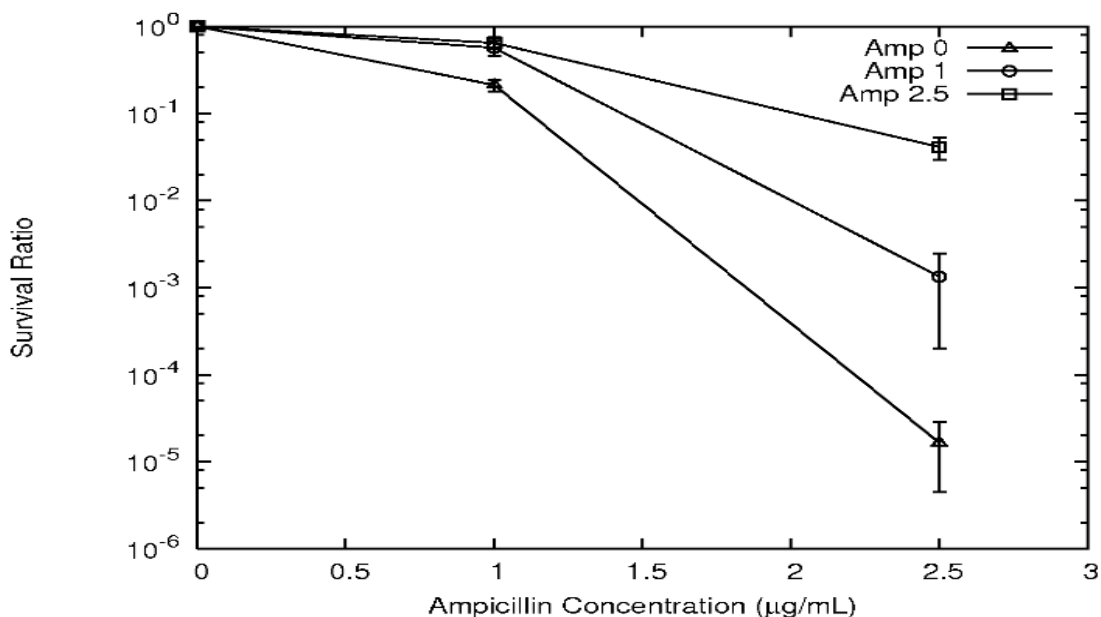


Figura 14. Tasa de supervivencia (eje vertical) en comparación con la concentración de ampicilina (eje horizontal). La tasa de supervivencia de las bacterias que no habían sido expuestas a la ampicilina, representadas con el triángulo, disminuye drásticamente después de que la concentración de ampicilina aumenta a más de 1 µg/mL. Las bacterias previamente expuestas a niveles de concentración de 1 µg/ mL y 2.5 µg/ mL, representadas con el círculo y el cuadrado, mantienen una tasa de supervivencia mucho más elevada que las bacterias que no habían sido previamente expuestas. Recuperado de Adam et al. (2008).

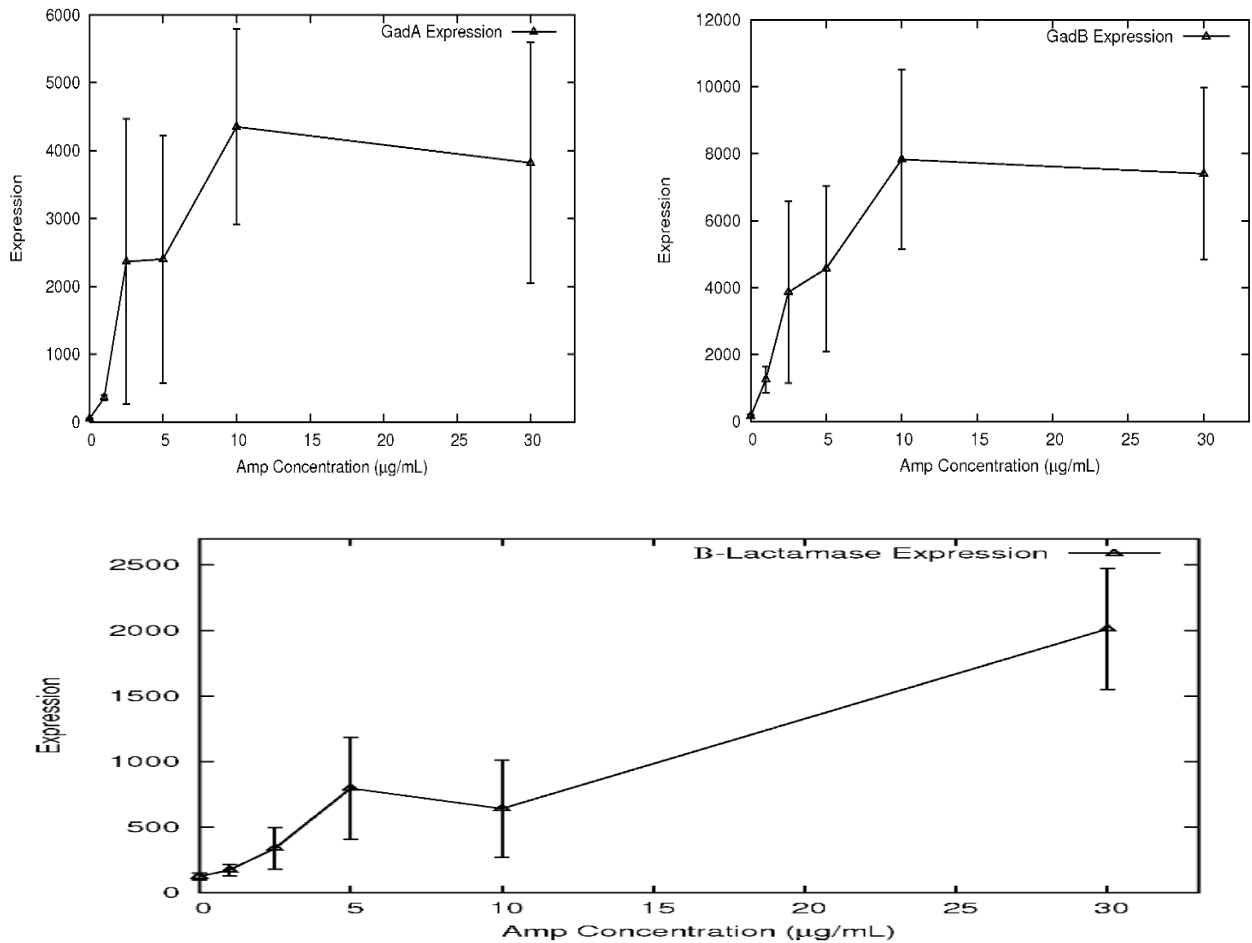


Figura. 15. En la parte superior se muestra la sobre expresión de los genes *GadA* y *GadB* y en la parte inferior del gen β -*lactamase*, en poblaciones de bacterias resistentes a la exposición de ampicilina. Estos genes sintetizan enzimas que les permiten adaptarse y resistir a la exposición de ampicilina. Se puede observar que en medida que la concentración de ampicilina aumenta (ejes horizontales), así mismo aumenta la expresión de ambos genes en las poblaciones descendientes de las bacterias previamente expuestas (ejes verticales). Recuperado de Adam et al. (2008).

De esta forma, el aumento en la tasa de supervivencia de las bacterias expuestas a niveles cada vez más altos de concentración, se debe a conservación de los patrones de expresión génica inducidos por la exposición previa a los antibióticos. La sobreexpresión de los genes *GadA*, *GadB* y β -*lactamase* muestran cómo un fenotipo adaptativo es susceptible de ser heredado para generar procesos de memoria epigenética de resistencia a factores de estrés a nivel poblacional. Tales resultados ilustran que la función biológica de los mecanismos epigenéticos, más allá de los procesos del desarrollo y desde una perspectiva evolutiva y ecológica, están a disposición de la generación de plasticidad fenotípica, en organismos muy variados e incluso filogenéticamente distantes entre sí; tal como es el caso de la plasticidad sináptica en neuronas, durante la formación de la memoria de largo plazo, hasta la memoria epigenética transgeneracional en organismos unicelulares como bacterias o levaduras.

Mecanismos epigenéticos del desarrollo y de la memoria epigenética en procariontes				
Especie	Mecanismo	Genes y transferasas	Función	Referencia
<i>Salmonella entérica</i>	Metilación del ADN	Genes <i>traJ</i> y <i>finP</i> Transf. Dam	Desarrollo del ciclo celular	Camacho & Casadesus, 2002
<i>Haemophilus influenzae</i>	Metilación del ADN	Transf. Dam	Factores de virulencia	Watson, Jarisch & Smith, 2004
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Metilación del ADN	Transf. Dam	Factores de virulencia	Taylor, Titball & Oyston, 2005
<i>Pasteurella multocida,</i>	Metilación del ADN	Transf. Dam	Desarrollo del ciclo celular Factores de virulencia	Chen et al. 2003
<i>Caulobacter crescentus,</i>	Metilación del ADN	Transf. CcrM	Desarrollo del ciclo celular	Marczynski & Shapiro, 2002
<i>Brucella, Agrobacterium</i>	Metilación del ADN	Transf. CcrM	Desarrollo del ciclo celular Factores de virulencia	Reisenauer & Shapiro, 2002
<i>Brucella, Sinorhizobium</i>	Metilación del ADN	Transf. CcrM	Desarrollo del ciclo celular	Robertson et al. 2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Metilación del ADN	Transf. Dam	Factores de virulencia	Mehling et al. 2006
<i>Edwardsiella tarda</i>	Metilación del ADN	Transf. Dam	Desarrollo del ciclo celular	Sun et al. 2010
<i>Helicobacter pylori</i>	Metilación del ADN	Transf. Dam	Desarrollo del ciclo celular Factores de virulencia	Hallet, 2001
<i>Escherichia coli</i>	Metilación del ADN	Genes β - <i>lactamase</i> , <i>GadA</i> , <i>GadB</i>	Memoria epigénetica transgeneracional	Adam et al. 2008
<i>Cyanobacterium Synechocystis</i>	Metilación del ADN	Genes <i>psbL</i> , <i>psbB</i> , <i>psbE</i> , <i>psbK</i> , <i>atpA</i> , <i>psaA</i>	Memoria epigénetica transgeneracional	Hu et al. 2018

Tabla 4. Mecanismos epigenéticos de organismos procariontes

Discusión

A lo largo de este trabajo de investigación se ha presentado lo que se considera una suficiente cantidad de sólida evidencia empírica para poder sustentar la hipótesis que se planteó, para establecer una conexión bien argumentada y con fundamento evolutivo, para afirmar que los mecanismos epigenéticos que evolucionaron por primera vez hace miles de millones de años en organismos procariontes, fueron conservados en las neuronas durante la evolución del sistema nervioso, lo que implicó la expansión del genoma y la evolución de genes y proteínas sinápticas, entre otras novedades evolutivas. Aunque en ambos casos, los mecanismos epigenéticos están a disposición de la generación de plasticidad fenotípica con fines adaptativos, independientemente de su constitución orgánica, pero que, a nivel cognitivo, la acumulación de tal plasticidad puede manifestarse en forma de plasticidad sináptica en la memoria de largo plazo. Para el caso de la memoria neuronal, el mecanismo epigenético de regulación de la expresión génica es encargado de producir las modificaciones estructurales características de la plasticidad sináptica, a través de la metilación del ADN y la modificación de las histonas, mientras que en los microorganismos producen memoria no neuronal de largo plazo.

Cuando el contexto lo requiere, por ejemplo, ante la presencia de estrés ambiental, los mecanismos epigenéticos estarán a disposición de generar la cantidad de plasticidad sináptica que sea necesaria para producir la adaptación ante tales condiciones de estrés ambiental para que la plasticidad pueda ser retenida temporalmente, por la propia ventaja adaptativa que esto infiere al organismo a nivel neuronal. De esta manera, la generación de plasticidad sináptica para el fortalecimiento de las conexiones sinápticas durante la formación de la memoria, está en función de la naturaleza aversiva y la saliencia del estímulo; entre más aversiva o intensa sea la estimulación experimentada, más duradera será la retención temporal de la experiencia en forma de memoria de largo plazo. Esto es cierto para las especies con sistema nervioso que se han presentado en este trabajo.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura científica especializada, se ha demostrado la existencia de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo en escalas filogenéticas basales y en especies sin sistema nervioso con capacidades de memoria. En las tablas 1, 2, 3 y 4 se han ilustrado los mecanismos epigenéticos del desarrollo, plasticidad sináptica, plasticidad fenotípica y de la memoria epigenética transcripcional en organismos unicelulares como levaduras y bacterias. Por su parte, la tabla 5 concentra y compara exclusivamente los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo reportados en vertebrados, invertebrados, eucariontes unicelulares y procariontes. Particularmente especies que constituyen organismos modelos clásicos dentro de las ciencias biológicas, no solo para la investigación de los mecanismos moleculares, celulares y epigenéticos de la memoria, sino que son informativos para muchos otros aspectos biológicamente relevantes.

Mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo					
Mamíferos					
Especie	Mecanismo	Genes y transferasas	Histonas	Función biológica	Referencia
<i>Mus musculus</i>	Metilación del ADN	Genes <i>BDNF</i> , <i>Egr1</i> , <i>Zif268</i> , <i>Reelin</i> Transf. DNMT1, DNMT3a, DNMT3b	No aplica	Plasticidad sináptica Memoria implícita de largo plazo	Feng et al. 2010
	Metilación de histonas	Transf. G9/Glp, Mll1, Kmt2b, SUV39H1	H3K4me3, H3K4me2, H3K9me2, H3K27me3	Memoria explicita de largo plazo Condicionamiento asociativo	
	Acetilación de histonas	Genes <i>c-Fos</i> , <i>BDNF</i> , <i>Egr1</i> , <i>PSD95</i> , <i>CaMKIIa</i> , <i>CREB</i> Transf. CBP, PCAF, P300	H3K9, H3K14, H4K8, H4K12, HDAC3	Condicionamiento auditivo Condicionamiento de miedo Memoria de navegación	Kandel, 2012
	Fosforilación de histonas	Genes <i>c-Fos</i> , <i>Zif268</i> , <i>Egr1</i>	H3S10	Potenciación a largo plazo	
Invertebrados					
Especie	Mecanismo	Genes y transferasas	Histonas	Función biológica	Referencia
<i>Aplysia californica</i>	Metilación del ADN	Genes <i>Egr1</i> , <i>Zif268</i> , <i>C/EBP</i> , <i>PP1</i> Transf. DNMT1, DNMT3a, DNMT3b	No aplica	Plasticidad sináptica Memoria implícita de largo plazo	Lee et al. 2008 Guan et al. 2002
	Acetilación de histonas	Genes <i>Egr1</i> , <i>Zif268</i> , <i>C/EBP</i>	H4, H3, HDAC5	Condicionamiento asociativo	

<i>Drosophila melanogaster</i>	Metilación del ADN	Genes <i>rut, dnc</i> Transf. DNMT1, DNMT3a,	No aplica	Plasticidad sináptica Memoria implícita de largo plazo	Engel & Wu, 2009
	Modificación de histonas	No reportado	H3K4me2		
<i>Caenorhabditis elegans</i>	Metilación del ADN	Gen <i>glr-1</i>	No aplica	Plasticidad sináptica Aprendizaje no asociativo Memoria epigenética transcripcional	Klosin et al. 2017
	Modificación de histonas	Genes <i>daf-21/Hsp90</i> Transf. SET-25.	H3K9me3, H3K27me3, H3K4me3, H3K4me2		
<i>Arabidopsis thaliana</i>	Modificación de histonas	Genes <i>HSFA2</i>	H3K4me2	Plasticidad fenotípica Memoria epigenética transcripcional	Lämke et al. 2016
Eucariontes unicelulares y protistas					
Especie	Mecanismo	Genes y transferasas	Histonas	Función biológica	Referencia
<i>Physarum polycephalum</i>	Metilación del ADN	No reportado	No aplica	Memoria de navegación Memoria epigenética transcripcional	Reid et al. 2012
	Modificación de histonas	No reportado	H3K4me2		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Metilación de histonas	Genes INO1, GAL Transf. SET1/COMPASS	H3K4me2 H3K4me3	Plasticidad fenotípica Memoria epigenética transcripcional	Fabrizio, Garvis & Palladino, 2019

Procariontes					
Especie	Mecanismo	Genes y metiltransferasas	Histonas	Función biológica	Referencia
<i>Escherichia coli</i>	Metilación del ADN	Genes <i>GadA</i> , <i>GadB</i>	No aplica	Plasticidad fenotípica Memoria epigenética hereditaria	Lambert & Kussell, 2014
<i>Cyanobacterium Synechocystis</i>	Metilación del ADN	Genes <i>psbL</i> , <i>psbB</i> , <i>psbE</i> , <i>psbK</i> , <i>atpA</i> , <i>psaA</i>	No aplica	Plasticidad fenotípica Memoria epigenética hereditaria	Hu et al. 2018

Tabla 5. Comparación de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo en vertebrados, invertebrados, eucariontes unicelulares y procariontes.

Esta tabla permite comparar el profundo nivel de conservación de los mecanismos epigenéticos de la memoria neuronal de largo plazo en organismos vertebrados e invertebrados con sistema nervioso, descendiendo hasta organismos unicelulares eucariontes y procariontes. En la tabla se puede apreciar cómo, en el caso de vertebrados e invertebrados con sistemas nerviosos complejos como *Drosophila melanogaster*, *Aplysia californica* y *Mus musculus*, las familias de metiltransferasas DNMT1, DNMT3 se encuentran conservadas en función de la plasticidad sináptica, al igual que las histonas H3 y H4 en sus diferentes zonas de marcación como H3K4me2, que se extiende desde el roedor *Mus musculus* hasta la planta *Arabidopsis thaliana*, la cual manifiesta una forma de memoria transcripcional de resistencia al estrés térmico y por privación de nutrientes (Lämke et al. 2016).

Esta forma comparativa de presentar los resultados obtenidos, además de revelar el nivel de conservación de los mecanismos epigenéticos, también permite obtener una idea de la expansión del genoma en todos estos organismos, y observar la aparición de novedades evolutivas como genes, histonas y transferasas que se encuentran implicadas en procesos de plasticidad sináptica, y en comparación con la plasticidad fenotípica de la memoria epigenética poblacional en los organismos unicelulares. A medida que se va ascendiendo en la escala filogenética, se pueden observar ver más elementos como genes y proteínas, implicados en tales formas de memoria de largo plazo, lo cual es coherente con los principios de la evolución sobre la conservación, por herencia, de caracteres adaptativos con relación a la expansión del genoma. Por lo que, en medida que se tienen organismos más complejos en la escala filogenética, con capacidades de memoria más sofisticadas que los organismos

simples, se encuentran más genes, proteínas, transferasas e histonas relacionadas a su formación. Sin embargo, la evidencia indica que son los mecanismos epigenéticos, la variable que más ha sido conservada durante este largo periodo evolutivo. En esta investigación se muestra que el mecanismo de metilación del ADN se ha mantenido desde los procariontes, y que posteriormente apareció el mecanismo epigenético de modificación de histonas. Todos estos componentes, genes, proteínas y mecanismo, pueden ser orquestados por los estímulos ambientales, para generar la capacidad de procesos de memoria en una amplia variedad de organismos biológicos, unicelulares y multicelulares.

La propuesta de trabajo que se ha presentado tiene a su vez repercusiones en el ámbito de las ciencias cognitivas y las áreas que la componen, como son la neurociencia cognitiva, la cognición comparada, la antropología cognitiva o la filosofía de la mente. Se considera que al tomar un concepto que describe un mecanismo cognitivo fundamental en las ciencias cognitivas como es la memoria, para indagar sobre el origen de los mecanismos que la sustentan y las formas en que se manifiesta más allá de organismos con sistema nervioso, tiene consecuencias en la forma en que son definidos los propios conceptos que componen el estudio de la cognición como la sensación, percepción o aprendizaje. Al argumentar, con evidencia empírica, que existen formas de memoria independientes del sistema nervioso y que se manifiesta a niveles poblacionales, se crean razones suficientes para poder replantear las definiciones y concepciones tradicionales del concepto de memoria como una capacidad meramente neuronal. Tales consecuencias son de importancia para las aproximaciones filosóficas al estudio de la memoria en áreas como son la filosofía de la mente y la filosofía de la memoria. A la luz de la pregunta que se ha planteado en este trabajo sobre el origen de los mecanismos de la memoria y las implicaciones que hemos señalado, se ven comprometidos los niveles ontológicos y epistemológicos en el estudio de la memoria. Cuestiones que han sido señaladas en tales disciplinas, como son la naturaleza de la memoria, su relación con la identidad y sus manifestaciones a nivel colectivo (Bernecker & Michaelian, 2019).

A su vez, existen también implicaciones para la filosofía de la biología, pues un tema que ha recibido cierto interés es sobre la concepción de la individualidad biológica y sobre el estatuto ontológico de lo que constituye un individuo, principalmente a escalas basales del árbol filogenético como son los microorganismos. En la cual se consideran dos subcategorías del concepto de individualidad: individuos fisiológicos e individuos evolutivos (Pradeu, 2016). En este sentido las reflexiones en el campo de la filosofía de la biología y filosofía de la memoria, podrían verse nutridas de una concepción colectiva o poblacional de la memoria como la describe este trabajo. Lo anterior no tiene como consecuencia el invalidar las definiciones tradicionales de memoria, sino que abona a su significado en el sentido de expandir la forma en la que se concibe y se estudia este mecanismo cognitivo. Se afirma que, adoptando una perspectiva evolutiva y comparada fuerte, como la que se ha tomado en este trabajo, es posible entender con profundidad la naturaleza de los mecanismos cognitivos como la memoria, percepción, sensación, aprendizaje y comunicación de los organismos

vivos, así como su pasado evolutivo y los intrincados niveles de conservación de sus mecanismos epigenéticos, neuronales o bioquímicos. En este sentido, algunas áreas recientes de las ciencias cognitivas como son la biología cognitiva, cognición comparada o la cognición mínima, han adoptado tal enfoque para aplicar los mismos criterios para aspectos de la cognición en un sentido biológico amplio (de Waal & Ferrari, 2010; Shettleworth, 2010; van Duijn, 2017). Idealmente, este mismo abordaje se podría extender a todas las demás áreas de las ciencias cognitivas.

Por otra parte, una de las limitaciones de este trabajo es que son relativamente pocas especies de organismos modelo, sobre los cuales se han investigado a profundidad los mecanismos epigenéticos de la memoria neuronal y poblacional. Dicho lo anterior, una consecuencia de la presente investigación apuntaría a que es necesario evaluar la existencia de mecanismos de plasticidad sináptica en más especies de metazoarios basales, si bien estas especies poseen sistemas nerviosos primitivos, las conexiones sinápticas se encuentran ahí presentes, por lo cual deberían de ser susceptibles de producir plasticidad fenotípica en forma de plasticidad sináptica. Además de que se han reportado formas simples de aprendizaje no asociativo en estos organismos; por ejemplo, en hidras y medusas (Aktius, Nordahl & Ziemke, 2008). Dicho esto, se afirma que no hay motivos para pensar que estos organismos no poseen capacidades de plasticidad sináptica mediada por mecanismos epigenéticos. El mismo criterio aplica para organismos eucariontes unicelulares y procariontes: la capacidad de memoria epigenética transcripcional podría ser una capacidad bien extendida entre estos organismos unicelulares, debido a la tasa de división celular, y debido a su gran capacidad para procesar la información y de comunicación (Lyon, 2015). Bacterias sociales con niveles altos de cooperación y de división del trabajo podría ser candidatos para investigar capacidades de memoria epigenética transgeneracional, como son *Myxococcus xanthus* que muestra formas sofisticadas de conducta social (Berleman et al. 2008) o *Bacillus subtilis* que manifiesta formas de comunicación eléctrica poblacional (Ben-Jacob et al. 2004).

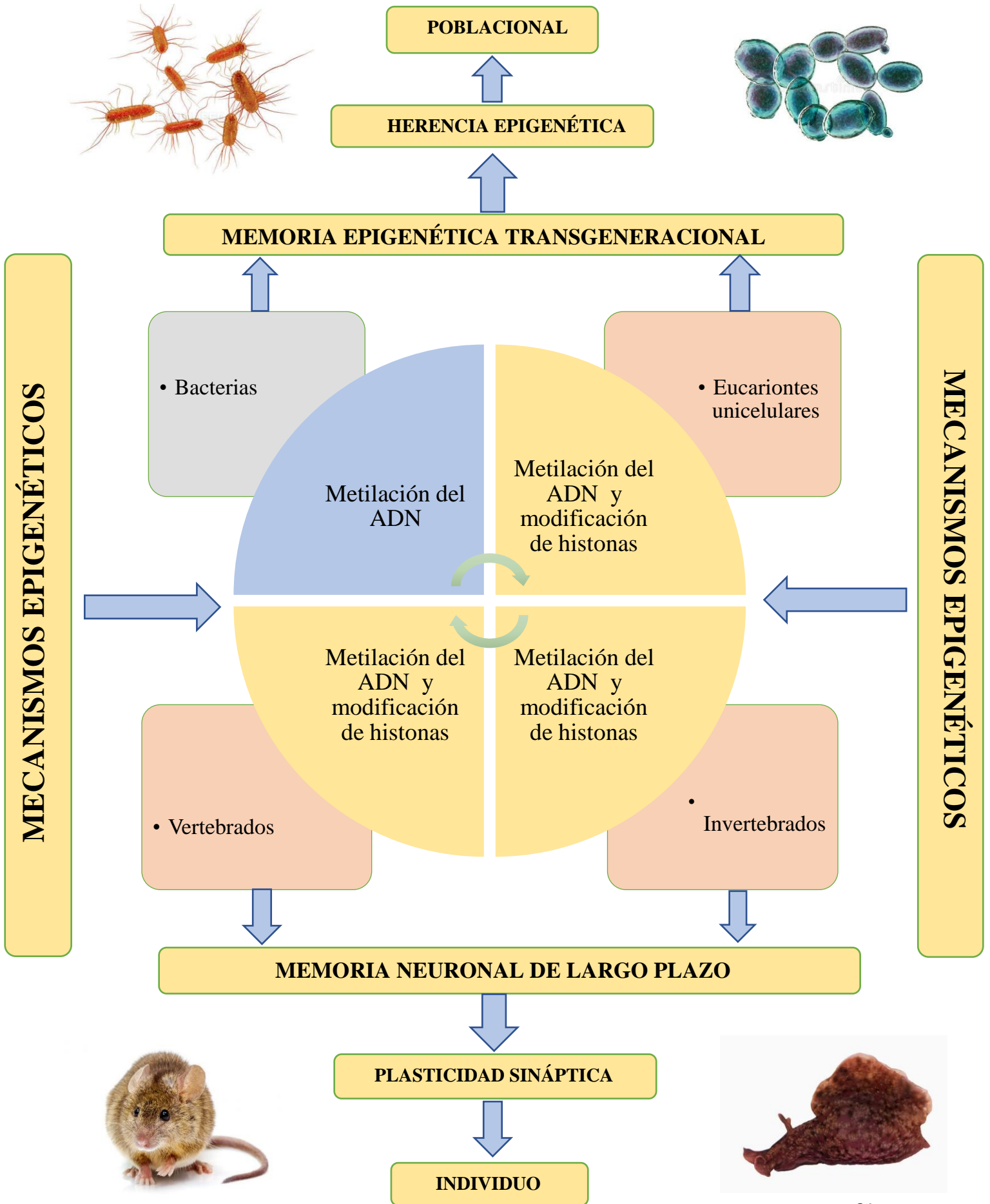
A su vez, otra consecuencia de esta investigación es en relación con la llamada memoria inmunológica, que también es susceptible de manifestar formas de largo plazo, con fines adaptativos a nivel del sistema inmune; específicamente por acción de las llamadas células NK. Cabe señalar que esta forma de memoria no neuronal se ha reportado también en organismos basales como invertebrados, metazoarios y artrópodos (Sun et al. 2014). El abordaje que se ha adoptado en esta investigación permitiría incorporar esta forma de memoria dentro de una concepción evolutiva más general, que defina la memoria en términos adaptativos y funcionales, que no es propia ni exclusiva del sistema nervioso, ni tampoco se reduce a nivel del organismo individual durante su desarrollo ontogenético, sino que se puede manifestar también a nivel poblacional al ser susceptible de heredarse sus mecanismos, o en este caso de la memoria inmunológica, de manifestarse en un nivel sistémico. Así mismo, un aspecto que también estaría sujeto a investigación es la participación de los mecanismos epigenéticos en esta forma de memoria de largo plazo.

Conclusión

Tras haber realizado una exhaustiva revisión bibliográfica para sustentar la hipótesis planteada en este trabajo, se concluye que los principios de la evolución por selección natural han conferido capacidades cognitivas simples y sofisticadas a los organismos biológicos en extensas escalas del arbol filogenético, desde organismos unicelulares sin sistema nervioso hasta organismos vertebrados e invertebrados complejos con sistema nervioso. Se ha presentado evidencia sólida para afirmar que los mecanismos epigenéticos que posibilitan la generación de formas de memoria de largo plazo se han conservado a lo largo de la historia evolutiva, desde procariontes hasta neuronas a través de un lento periodo de evolución y acumulación de componentes estructurales como genes, proteínas y otras moléculas; por lo que, independientemente de la constitución fisiológica de determinado organismo, estos necesitan hacer uso de mecanismos cognitivos que han evolucionado por selección natural, para poder asegurar la supervivencia y el éxito reproductivo.

Con relación a la memoria, la evidencia experimental sugiere que, probablemente, su origen tuvo lugar en especies unicelulares, en las cuales los mecanismos epigenéticos de expresión génica operaron sobre los genes y moléculas que hasta el momento se encontraban disponibles en el genoma, para producir formas de adaptación fenotípica, con la particularidad de que pudieran ser susceptibles de herencia debido al corto ciclo de vida de los organismos primitivos. A medida que la evolución fue tomando su curso, novedades evolutivas fueron apareciendo poco a poco, ampliando los genomas, y sumando más mecanismos, por ejemplo, la modificación de las histonas, tras el surgimiento de estos nuevos genes, proteínas y transferasas y una vez presentes en organismos multicelulares donde aparecieron los primeros sistemas nerviosos, fue posible la generación de formas sofisticadas de plasticidad fenotípica como la plasticidad sináptica específica de las neuronas.

Por lo anterior se afirma que, si la especie humana cuenta con la capacidad de generar formas de memoria de largo plazo tan sofisticadas como por ejemplo la memoria autobiográfica, es debido a que tanto los mecanismos epigenéticos como la estructura sobre la que operan, es decir el sistema nervioso, y sus componentes, cuentan con un pasado evolutivo ancestral en el árbol filogenético de la vida. Un pasado que, gracias a la investigación científica en diversas áreas de las ciencias biológicas, puede ser rastreable hasta las primeras formas de vida como los organismos procariontes, de los cuales se han heredado y conservado los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, que, debido a las presiones del ambiente y la evolución, se pudieron desarrollar las capacidades de producir plasticidad fenotípica, la cual el sistema nervios manifiesta en forma de plasticidad sináptica. El modelo teórico que se presenta a continuación busca sintetizar la propuesta de investigación de esta tesis, sobre los intrincados niveles de conservación de los mecanismos epigenéticos de la memoria de largo plazo.



Referencias bibliográficas

- Abbott, L. & Nelson, S. (2000). Synaptic plasticity: taming the beast. *Nature Neuroscience*, 3, 1178–1183.
- Abraham, W. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 387–399.
- Adam, M., Murali, B., Glenn, N. & Potter, S. (2008). Epigenetic inheritance-based evolution of antibiotic resistance in bacteria. *BMC Evolutionary Biology*, 8(1), 52-64.
- Aktius, M., Nordahl, M. & Ziemke, T. (2008). Modeling habituation in the Cnidarian *Hydra*. *Frontiers in Artificial Intelligence and Applications*, 173, 206-214.
- Alarcón, J., Malleret, G., Touzani, K., Vronskaya, S. & Ishii, S. (2004). Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBPp/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, 42, 947–959.
- Alberini, C. (2009). Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol. Rev.* 89, 121–145.
- Allen, T. & Fortin, N. (2013). The evolution of episodic memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 10379–10386.
- Antonov, I., Antonova, I., Kandel, E. & Hawkins, R. (2001). The contribution of activity-dependent synaptic plasticity to classical conditioning in *Aplysia*. *J. Neurosci.* 21, 6413–6422.
- Antonov, I., Kandel, E. & Hawkins, R. (2010). Presynaptic and postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity and metaplasticity during intermediate-term memory formation in *Aplysia*. *J. Neurosci.* 30, 5781–5791.
- Arber, W. (2000). Genetic variation: molecular mechanisms and impact on microbial evolution. *FEMS Microbiol Rev*, 24, 1–7.
- Asok, A., Leroy, F., Rayman, J. & Kandel, E. (2018). Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends in Neurosciences*. 42(1), 14-22.
- Avramova, Z (2015). Transcriptional “memory” of a stress: transient chromatin and memory (epigenetic) marks at stress-response genes. *Plant J.* 83, 149–159.
- Bailey, C. & Kandel, E. (2008). Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in *Aplysia*, *Progress in Brain Research*. 169, 179-198.
- Bailey, C., Kandel, E. & Harris, K. (2017). Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 7, a021758.
- Baluška, F. & Levin, M. (2016). On Having No Head: Cognition throughout Biological Systems. *Front. Psychol.* 7(902), 1-19.
- Banerjee, S. & Lohia, A. (2003). Molecular analysis of repetitive DNA elements from *Entamoeba histolytica*, which encode small RNAs and contain matrix/scaffold attachment recognition sequences. *Mol. Biochem. Parasitol.* 126, 35–42.

- Bannerman, D., Bus, T., Taylor, A., Sanderson, D., Schwarz, I., Jensen, V., Hvalby, O., Rawlins, J., Seeburg, P. & Sprengel, R. (2012). Dissecting spatial knowledge from spatial choice by hippocampal NMDA receptor deletion. *Nat. Neurosci.* *15*, 1153–1159.
- Bhattacharya, S. (2002). Mobile genetic elements in protozoan parasites. *J. Genet.* *81*, 73–86.
- Baumgärtel, K. & Mansuy, I. (2012). Neural functions of calcineurin in synaptic plasticity and memory. *Learning & Memory*, *19*, 375–384.
- Ben-Jacob, E., Becker, I., Shapira, Y. & Levine, H. (2004). Bacterial linguistic communication and social intelligence. *Trends Microbiol.* *12*, 366–372.
- Berleman, J., Scott, J., Chumley, T. & Kirby, J. (2008). Predatation behavior in *Myxococcus xanthus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *105*, 17127–17132.
- Bernecker, S. & Michaelian, K. (2019). *The Routledge Handbook of Philosophy of Memory*. London: Routledge
- Bernes, S. (2005). Epigenetic and classical activation of *Entamoeba histolytica* heat shock protein 100 (EHsp100) expression. *FEBS Lett.* *579*, 6395–6402.
- Berry, D. & Gasch, A. (2008). Stress-activated genomic expression changes serve a preparative role for impending stress in yeast. *Mol Biol Cell*, *19*, 4580–4587.
- Bierne, H., Hamon, M. & Cossart, P. (2012). Epigenetics and Bacterial Infections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12), a010272–a010272.
- Besnard, A., Laroche, S. & Caboche, J. (2014). Comparative dynamics of MAPK/ERK signalling components and immediate early genes in the hippocampus and amygdala following contextual fear conditioning and retrieval. *Brain Struct. Funct.* *219*, 415–430.
- Bhutani, N., Burns, D. & Blau, H. (2011). DNA demethylation dynamics. *Cell*, *146*, 866–872.
- Blaze, J. & Roth, T. (2013). Epigenetic mechanisms in learning and memory. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *4*(1), 105–115.
- Boisseau, R., Vogel, D. & Dussutour, A. (2016). Habituation in non-neural organisms: evidence from slime moulds. *Proc. R. Soc. B*, *283*, 20160446–20160453.
- Bougdour, A. (2010). Chromatin modifications: implications in the regulation of gene expression in *Toxoplasma gondii*. *Cell. Microbiol.* *12*, 413–423.
- Bousiges, O., Neidl, R., Majchrzak, M., Muller, M. & Barbelivien, A. (2013). Detection of histone acetylation levels in the dorsal hippocampus reveals early tagging on specific residues of H2B and H4 histones in response to learning. *PLoS One*, *8*, e57816.
- Bredy, T. & Barad, M. (2008). The histone deacetylase inhibitor valproic acid enhances acquisition, extinction, and reconsolidation of conditioned fear. *Learn. Mem.* *15*, 39–45.
- Broadbent, S., Davies, M. & van der Woude, M. (2010). Phase variation controls expression of *Salmonella lipopolysaccharide* modification genes by a DNA methylation-dependent mechanism. *Microbiology*, *77*, 337–353.
- Bucher, D. (2015). Evolution of the first nervous systems – what can we surmise? *The Journal of Experimental Biology*, *218*, 501–503.

- Burkhardt, P., Grønberg, M., McDonald, K., Sulur, T., Wang, Q. & King, N. (2014). Evolutionary insights into premetazoan functions of the neuronal protein homer. *Mol. Biol. Evol.* *31*, 2342-2355.
- Burkhardt, P. & Sprecher, S. (2017). Evolutionary origin of synapses and neurons - Bridging the gap. *BioEssays*, *39*, 1700024–1700034.
- Cai, D., Chen, S. & Glanzman, D. (2008). Postsynaptic regulation of long-term facilitation in *Aplysia*. *Curr. Biol.* *18*, 920–925.
- Cai, D., Pearce, K., Chen, S. & Glanzman, D. (2011). Protein kinase M maintains long-term sensitization and long-term facilitation in *Aplysia*. *Journal of Neuroscience*, *31*, 6421–6431.
- Cai, D., Pearce, K., Chen, S. & Glanzman, D. (2012). Reconsolidation of long-term memory in *Aplysia*. *Current Biology*, *22*, 1783–1788.
- Calmann, M. & Marinus M. (2003). Regulated expression of the *Escherichia coli* Dam gene. *J. Bacteriol.* *185*, 5012–5014.
- Calvo, P. & Baluška, F. (2015). Conditions for minimal intelligence across eukaryota: a cognitive science perspective. *Front.Psychol.* *6*, 1329.
- Camacho, E. & Casadesus, J. (2002). Conjugal transfer of the virulence plasmid of *Salmonella enterica* is regulated by the leucine-responsive regulatory protein and DNA adenine methylation. *Mol Microbiol.* *44*, 1589–1598.
- Carter, S., Mifsud, K. & Reul, J. (2015). Distinct epigenetic and gene expression changes in rat hippocampal neurons after Morris water maze training. *Front. Behav. Neurosci.* *9*, 156-168.
- Casadesús, J. & D'Ari, R. (2002). Memory in bacteria and phage. *BioEssays*, *24*(6), 512-518.
- Casadesus, J. & Low, D. (2006). Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiol Mol Biol Rev.* *70*, 830–856.
- Chen, L., Paulsen, D., Scruggs, D., Banes, M., Reeks, B. & Lawrence, M. (2003). Alteration of DNA adenine methylase (Dam) activity in *Pasteurella multocida* causes increased spontaneous mutation frequency and attenuation in mice. *Microbiology.* *149*, 2283–2290.
- Chuang, T. & Chiang, T. (2014). Impacts of pretranscriptional DNA methylation, transcriptional transcription factor, and posttranscriptional microRNA regulations on protein evolutionary rate. *Genome Biol Evol*, *6*, 1530–41.
- Chwang, W., O’Riordan, K., Levenson, J. & Sweatt, J. (2006). ERK/MAPK regulates hippocampal histone phosphorylation following contextual fear conditioning. *Learn. Mem.* *13*, 322–328.
- Clarke, E. (2010). The Problem of Biological Individuality. *Biological Theory*, *5*(4), 312–325.
- Collett, M., Chittka, L. & Collett, T. (2013). Spatial memory in insect navigation. *Curr. Biol.* *23*, R789–R800.
- Costa, F. (2008). Non-coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene*, *410*, 9–17.

- Croken, M., Nardelli, S. & Kim, K. (2012). Chromatin modifications, epigenetics, and how protozoan parasites regulate their lives. *Cell Press*, 28(5), 202–213.
- Crosio, C., Heitz, E., Allis, C., Borrelli, E. & Sassone-Corsi, P. (2003). Chromatin remodeling and neuronal response: multiple signaling pathways induce specific histone H3 modifications and early gene expression in hippocampal neurons. *J. Cell Sci.* 116, 4905–4914.
- Crystal, J. (2018). Animal models of episodic memory. *Comparative Cognition & Behavior Reviews*, 13, 105–122.
- Crystal, J. & Glanzman, D. (2013). A biological perspective on memory. *Current Biology*, 23(17), R728–R731.
- D’Urso, A. & Brickner, J. (2014). Mechanisms of epigenetic memory. *Trends in Genetics*, 30(6), 230–236.
- D’Urso, A. & Brickner, J. (2016). Epigenetic transcriptional memory. *Curr Genet.* 63, 435–439.
- de Waal, F. & Ferrari, P. (2010). Towards a bottomup perspective on animal and human cognition. *Trends Cogn. Sci.* 14, 201–207.
- Dabe, E., Sanford, R., Kohn, A., Bobkova, Y. & Moroz, L. (2015). DNA Methylation in Basal Metazoans: Insights from Ctenophores. *Integrative and Comparative Biology*, 55(6), 1096–1110.
- Day, J. & Sweatt, J. (2010). DNA methylation and memory formation. *Nature Neuroscience*, 13, 1319–1323.
- Debanne, D., Daoudal, G., Sourdet, V. & Russier, M. (2003). Brain plasticity and ion channels. *Journal of Physiology*, 97, 403–414.
- Díaz-Freije, E., Gestal, C., Castellanos-Martínez, S. & Morán, P. (2014). The role of DNA methylation on *Octopus vulgaris* development and their perspectives. *Fronti. Physiol.* 5, 62–70.
- Dimond, J. & Roberts, S. (2016). Germline DNA methylation in reef corals: patterns and potential roles in response to environmental change. *Mol. Ecol.* 25, 1895–1904.
- Dixon, G., Bay, L. & Matz, M. (2014). Bimodal signatures of germline methylation are linked with gene expression plasticity in the coral *Acropora millepora*. *BMC Genomics*, 15, 1109.
- Dixon, G., Line, L. & Matz, M. (2016). Evolutionary Consequences of DNA Methylation in a Basal Metazoan. *Molecular Biology and Evolution*, 33(9), 2285–2293.
- Domingues, M. (2000). *The Logic of Theoretical Research*. London: Palgrave Macmillan
- Donahue, J., Israel, D., Torres, V., Necheva, A. & Miller, G. (2002). Inactivation of a *Helicobacter pylori* DNA methyltransferase alters dnaK operon expression following host-cell adherence. *FEMS Microbiol Lett.* 208, 295–301.
- Dupont, C., Armant, D. & Brenner, C. (2009). Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Seminars in Reproductive Medicine*, 27(05), 351–357.
- Duraisingh, M. (2005). Heterochromatin silencing and locus repositioning linked to regulation of virulence genes in *Plasmodium falciparum*. *Cell*, 121, 13–24.

- Eichenbaum, H. (2002). *The Cognitive Neuroscience of Memory: An Introduction*. Oxford: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2017). The role of the hippocampus in navigation is memory, *J Neurophysiol.* *117*, 1785–1796.
- Engel, J. & Wu, C. (2009). Neurogenetic approaches to habituation and dishabituation in *Drosophila*. *Neurobiol Learn Mem.* *92*(2), 166–175.
- Emes, R. & Grant, S. (2012). Evolution of synapse complexity and diversity. *Annu. Rev. Neurosci.* *35*, 111–131.
- Fabrizio, P., Garvis, S. & Palladino, F. (2019). Histone Methylation and Memory of Environmental Stress. *Cells*, *8*(4), 339–351.
- Falker, S., Schmidt, M. & Heusipp, G. (2005). DNA methylation in *Yersinia enterocolitica*: role of the DNA adenine methyltransferase in mismatch repair and regulation of virulence factors. *Microbiology.* *151*, 2291–2299.
- Federman, N., Zalcman, G., de la Fuente, V., Fustinana, M. & Romano, A. (2014). Epigenetic mechanisms and memory strength: a comparative study. *J. Physiol. Paris* *108*, 278–285.
- Feng, J., Zhou, Y., Campbell, S., Le, T. & Li, E. (2010). Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons. *Nat. Neurosci.* *13*, 423–430.
- Finger, S. (2001). *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*. Oxford: Oxford University Press.
- Fisher, O. (2004). Characterization of cytosine methylated regions and 5-cytosine DNA methyltransferase (EhMeth) in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Nucleic Acids Res.* *32*, 287–297.
- Flores, E. & Herrero, A. (2005). Nitrogen assimilation and nitrogen control in cyanobacteria. *Biochem. Soc. Trans.* *33*(1), 164–167.
- Flores, K., Wolschin, F. & Amdam, G. (2013). The role of methylation of DNA in environmental adaptation. *Integr. Comp. Biol.* *53*, 359–372.
- Fortin, N., Agster, K. & Eichenbaum, H. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat. Neurosci.* *5*, 458–462.
- Gaiarsa, J., Caillard, O. & Ben-Ari, Y. (2002). Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends in Neurosciences.* *25*(11), 564–570.
- Gavery, M. & Roberts, S. (2010). DNA methylation patterns provide insight into epigenetic regulation in the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*), *BMC Genomics*, *11*(1), 483–490.
- Gerrow, K. (2010). Synaptic stability and plasticity in a floating world. *Current Opinion in Neurobiology.* *20*(5), 631–639.
- Gasch, A., Spellman, P. & Kao, C. (2000). Genomic expression programs in the response of yeast cells to environmental changes. *Mol Biol Cell*, *11*, 4241–4257.
- Gibney, E. & Nolan, C. (2010). Epigenetics and gene expression. *Heredity*, *105*(1), 4–13.

- Greer, E. & Shi, Y. (2012). Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat. Rev. Genet.* *13*, 343–357.
- Ghysen, A. (2003). The origin and evolution of the nervous system. *Int. J. Dev. Biol.* *47*(7), 555–562.
- Glanzman, D. (2010). Common Mechanisms of Synaptic Plasticity in Vertebrates and Invertebrates. *Current Biology*, *20*, R31-R36.
- Glöckner, G. & Marwan, W. (2017). Transcriptome reprogramming during developmental switching in *Physarum polycephalum* involves extensive remodeling of intracellular signaling networks. *Scientific Reports*, *7*(1), 12304–12316.
- Govers, S., & Mortier, J., Adam, A., Aertsen, A. & Laub, M. (2018). Protein aggregates encode epigenetic memory of stressful encounters in individual *Escherichia coli* cells. *PLOS Biology*, *16*(8), e2003853.
- Gräff, J., Woldemichael, B., Berchtold, D., Dewarrat, G. & Mansuy, I. (2012). Dynamic histone marks in the hippocampus and cortex facilitate memory consolidation. *Nat. Commun.* *3*, 991-1007.
- Gräff, J. & Tsai, L. (2013). The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* *53*, 311–330.
- Graham, K., Murray, E. & Wise, S. (2017). *The evolution of memory systems: ancestors, anatomy, and adaptations*. Oxford: Oxford University Press.
- Guan, Z., Giustetto, M., Lomvardas, S., Kim, J., Miniaci, M. C., Schwartz, J. & Kandel, E. R. (2002). Integration of Long-Term-Memory-Related Synaptic Plasticity Involves Bidirectional Regulation of Gene Expression and Chromatin Structure. *Cell*, *111*(4), 483–493.
- Guan, J., Haggarty, S., Giacometti, E., Dannenberg, J. & Joseph, N. (2009). HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature* *459*, 55–60.
- Guan, J., Xie, H. & Ding, X. (2015). The role of epigenetic regulation in learning and memory. *Experimental Neurology*, *268*, 30–36.
- Guan, Q., Haroon, S. & Bravo, D. (2012). Cellular memory of acquired stress resistance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, *192*, 495–505.
- Gupta, S., Kim, S., Artis, S., Molfese, D. & Schumacher, A. (2010). Histone methylation regulates memory formation. *J. Neurosci.* *30*, 3589–3599.
- Gupta, S., Franklin, A., Deramus, T., Wheelock, M. & Davis, R. (2012). G9a/GLP histone lysine dimethyltransferase complex activity in the hippocampus and the entorhinal cortex is required for gene activation and silencing during memory consolidation. *J. Neurosci.* *32*, 5440–5453.
- Gupta, S., Jarome, T., Fernandez, J. & Lubin, F. (2014). NMDA receptor- and ERK-dependent histone methylation changes in the lateral amygdala bidirectionally regulate fear memory formation. *Learn. Mem.* *27*(7), 351–362.
- Hallet, B. (2001). Playing Dr Jekyll and Mr Hyde: combined mechanisms of phase variation in bacteria. *Curr Opin Microbiol.* *4*, 570–581.
- Hamdoun, A., Cheney, D. & Cherr, G. (2003). Phenotypic plasticity of HSP70 and HSP70 gene expression in the pacific oyster (*Carassostera giggas*): implications for thermal limits and induction of thermal tolerance. *Biol Bull.* *2005*, 160-169.

- Harony, H. (2006). DNA methylation and targeting of LINE retrotransposons in *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba invadens*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 147, 55–63.
- Hattman, S. (2005). DNA-[adenine] methylation in lower eukaryotes. *Biochemistry*, 70, 550–558.
- Heintzman, N., Hon, G., Hawkins, R., Kheradpour, P., Stark, A. & Harp, L. (2009). Histone modifications at enhancers reflect global cell-type-specific gene expression. *Nature*, 459, 108–112.
- Heusipp, G., Falker, S. & Schmidt, M. (2006). DNA adenine methylation and bacterial pathogenesis. *Int J Med Microbiol.* 29, 1–7.
- Ho, V., Lee, J. & Martin, K. (2011). The Cell Biology of Synaptic Plasticity, *Science* 334, 623-628.
- Hochner, B. (2003). A Learning and Memory Area in the Octopus Brain Manifests a Vertebrate-Like Long-Term Potentiation. *Journal of Neurophysiology*, 90(5), 3547–3554.
- Hofmann, G. (2017). Ecological Epigenetics in Marine Metazoans. *Front. Mar. Sci.* 4, 4-11.
- Hu, L., Xiao, P., Jiang, Y., Dong, M., Chen, Z., Li, H., Hu, Z., Lei, A. & Wang, J. (2018). Transgenerational Epigenetic Inheritance Under Environmental Stress by Genome-Wide DNA Methylation Profiling in Cyanobacterium. *Front. Microbiol.* 9, 1479.
- Iyer, L. (2008). Comparative genomics of transcription factors and chromatin proteins in parasitic protists and other eukaryotes. *Int. J. Parasitol.* 38, 1–31.
- Impey, S., Fong, A., Wang, Y., Cardinaux, J. & Fass, D. (2002). Phosphorylation of CBP mediates transcriptional activation by neural activity and CaM kinase IV. *Neuron*, 34, 235–244.
- Jablonka, E. & Lamb, M. (2005). *Evolution in Four Dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioral and Symbolic. Variation in the History of Life*. MIT Press: Cambridge.
- Jablonka, E. & Raz, G. (2009). Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol*, 84, 131–176.
- Jablonka, E. (2013). Epigenetic inheritance and plasticity: the responsive germline. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 111, 99–107.
- Jablonka E. (2017). The evolutionary implications of epigenetic inheritance. *Interface Focus*, 7, 20160135.
- Jackson, D. & Ratnieks, L. (2006). Communication in ants. *Current Biology*, 16(15), R570-R574.
- Jeltsch, A (2003) Maintenance of species identity and controlling speciation of bacteria: a new function for restriction/modification systems? *Gene*, 317, 13–16
- Jeltsch, A. (2006). Two substrates are better than one: dual specificities for Dnmt2 methyltransferases. *Trends Biochem. Sci.* 31, 306–308.
- Julio, S., Heithoff, D., Provenzano, D., Klose, K., Sinsheimer, R., Low, D. & Mahan, M. (2001). DNA adenine methylase is essential for viability and plays a role in the pathogenesis of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Vibrio cholerae*. *Infect Immun*, 69, 7610–7615.
- Julio, S., Heithoff, D., Sinsheimer, R., Low, D. & Mahan, M. (2002). DNA adenine methylase overproduction in *Yersinia pseudotuberculosis* alters YopE expression and secretion and host immune responses to infection. *Infect Immun.* 70, 1006–1009

- Jurkowski, T. & Jeltsch, A. (2011). On the Evolutionary Origin of Eukaryotic DNA Methyltransferases and Dnmt2. *PLoS ONE*, 6(11): e28104.
- Kandel, E., Schwartz, J. & Jessel, T. (2000). *Principles of Neural Sciences*. New York: McGraw Hill.
- Kandel, E. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030–1038.
- Kandel, E. (2009). The Biology of Memory: A Forty-Year Perspective, *The Journal of Neuroscience*, 29(41), 12748-12756.
- Kandel, E. (2012). The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and C/EBP, *Molecular Brain*, 5, 14-26.
- Kandel, E., Dudai, Y. & Mayford, M (2014). The Molecular and Systems Biology of Memory, *Cell*, 157, 163-187.
- Karpova, N., Sales, A. & Joca, S. (2017). Epigenetic Basis of Neuronal and Synaptic Plasticity, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(7), 771-793.
- Katoh, M., Curk, T., Xu, Q., Zupan, B., Kuspa, A. & Shaulsky, G. (2006). Developmentally Regulated DNA Methylation in *Dictyostelium discoideum*. *Eukaryotic Cell*, 5(1), 18–25.
- Keijzer, F. (2017). Evolutionary convergence and biologically embodied cognition. *Interface Focus*, 7, 20160123.
- Keijzer, F., van Duijn, M., & Lyon, P. (2013). What nervous systems do: Early evolution, input–output, and the skin brain thesis. *Adaptive Behavior*, 21(2), 67– 85.
- Kerimoglu, C., Agis-Balboa, R., Kranz, A., Stilling, R. & Bahari-javan, S. (2013). Histone-methyltransferase MLL2 (KMT2B) is required for memory formation in mice. *J. Neurosci.* 33, 3452–3464.
- Kessels, H. & Malinow, R. (2009). Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 61, 340–350.
- Kim, J., Udo, H., Li, H., Youn, T., Chen, M., Kandel, E. & Bailey, C. (2003). Presynaptic Activation of Silent Synapses and Growth of New Synapses Contribute to Intermediate and Long-Term Facilitation in *Aplysia*. *Neuron*, 40(1), 151–165.
- Kim, J., Samaranyake, M. & Pradham, S. (2009). Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci*, 66, 596–612.
- Klein, S., Cosmides, L., Tooby, J. & Chance, S. (2002). Decisions and the evolution of memory: Multiple systems, multiple functions. *Psychological Review*, 109(2), 306–329.
- Klose, R. & Bird, A. (2006) Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem. Sci.* 31, 89–97.
- Klosin, A., Casas, E., Hidalgo-Carcedo, C., Vavouri, T. & Lehner, B. (2017). Transgenerational transmission of environmental information in *C. elegans*. *Science*, 356, 320–323.
- Kording, K. (2007). Decision theory: What “should” the nervous system do? *Science*, 318(5850), 606– 610.

- Koshibu, K., Gräff, J., Beullens, M., Heitz, F. & Berchtold, D. (2009). Protein phosphatase 1 regulates the histone code for long-term memory. *J. Neurosci.* *29*, 13079–13089.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function, *Cell*, *128*, 693–705.
- Kristan, W. (2016). Early evolution of neurons. *Current Biology*, *26*(20), R949–R954.
- Kukushkin, N. & Carew, T. (2017). Memory Takes Time. *Neuron*. *95*(2), 259-279.
- Kundu, S., Horn, P. & Peterson, C. (2007). SWI/SNF is required for transcriptional memory at the yeast GAL gene cluster. *Genes Dev.* *21*, 997–1004.
- Kundu, S. & Peterson, C. (2010). Dominant role for signal transduction in the transcriptional memory of yeast GAL genes. *Mol. Cell Biol.* *30*, 2330–2340.
- Lambert, G. & Kussell, E. (2014). Memory and Fitness Optimization of Bacteria under Fluctuating Environments. *PLoS Genetics*, *10*(9), e1004556.
- Lamprecht, R. & LeDoux, J. (2004). Structural Plasticity and Memory, *Nature Reviews Neuroscience*, *5*, 45-54.
- Lawrence, M., Daujat, S. & Schneider, R. (2016). Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression. *Trends Genet.* *32*, 42–56.
- Lämke, J., Brzezinka, K., Altmann, S. & Baurle, I. (2016). A hit-and-run heat shock factor governs sustained histone methylation and transcriptional stress memory. *EMBO J*, *35*, 162–175.
- Ledon-Rettig, C. (2013). Ecological Epigenetics: An Introduction to the Symposium. *Integrative and Comparative Biology*, *53*(2), 307–318.
- Lee, Y., Bailey, C., Kandel, E. & Kaang, B. (2008). Transcriptional regulation of long-term memory in the marine snail *Aplysia*. *Molecular Brain*, *1*(1), 3-11.
- Levenson, J. & Sweatt, J. (2005). Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat. Rev. Neurosci.* *6*, 108–118.
- Levenson, J., Roth, T., Lubin, F. & Huang, I. (2006). Evidence that DNA methyltransferase regulates synaptic plasticity in the hippocampus. *J. Biol. Chem.* *281*, 15763–15773.
- Levin, B., Perrot, V. & Walker, N. (2000). Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics*, *154*(3), 985-997.
- Light, W., Brickner, D., Brand, V. & Brickner, J. (2010). Interaction of a DNA zip code with the nuclear pore complex promotes H2A.Z incorporation and *INO1* transcriptional memory. *Mol. Cell*, *40*, 112–125.
- Lind, M. & Spagopoulo, F. (2018). Evolutionary consequences of epigenetic inheritance, *Heredity*, *23*, 1-5.
- Lisman, J., Yasuda, R. & Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat. Rev. Neurosci.* *13*, 169–182.
- Liu, L. (2009). DNA methylation impacts on learning and memory in aging. *Neurobiol Aging*, *30*(4), 549–560.

- Llano, L., Hauser, J., Feldon, J., Gargiulo, P. & Yee, B. (2010). Evaluating spatial memory function in mice: A within-subjects comparison between the water maze test and its adaptation to dry land, *Behavioural Brain Research*, 209(1), 85–92.
- Lobner-Olesen, A., Skovgaard, O. & Marinus, M. (2005). Dam methylation: coordinating cellular processes. *Curr Opin Microbiol.* 8, 154–160.
- López-Garrido, J. & Casadesús, J. (2010). Regulation of *Salmonella enterica* pathogenicity island 1 by DNA adenine methylation. *Genetics*, 184, 637–649.
- Lubin, F., Roth, T. & Sweatt, J. (2008). Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *J. Neurosci.* 28, 10576–10586.
- Lyon, P. (2015). The cognitive cell: bacterial behavior reconsidered. *Frontiers in Microbiology*, 6, 1–18.
- Madhani, H. (2013). The Frustrated Gene: Origins of Eukaryotic Gene Expression. *Cell*, 155(4), 744–749.
- Marczyk, G., DeMatteo, D. & Festinger, D. (2005). *Essentials of Research Design and Methodology*. London: John Wiley & Sons.
- Marlow, H. & Arendt, D. (2014). Evolution: Ctenophore Genomes and the Origin of Neurons. *Current Biology*, 24(16), R757–R761.
- Marsh, A. & Pasqualone, A. (2014). DNA methylation and temperature stress in an Antarctic polychaete, *Spiophanes tcherniai*. *Frontiers in Physiology*, 5(173), 1–8.
- Marsh, A., Hoadley, K. & Warner, M. (2016) Distribution of CpG Motifs in Upstream Gene Domains in a Reef Coral and Sea Anemone: Implications for Epigenetics in Cnidarians. *PLoS ONE* 11(3), e0150840.
- Martin, S., Grimwood, P. & Morris, R. (2000). Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 649–711.
- Martin-Ordas, G., Haun, D., Colmenares, F. & Call, J. (2010). Keeping track of time: evidence for episodic-like memory in great apes. *Anim. Cogn.* 13, 331–340.
- Marczynski, G. & Shapiro, L (2002). Control of chromosome replication in *Caulobacter crescentus*. *Annu Rev Microbiol.* 56, 625–656.
- Mathis, R. & Ackermann, M. (2017). Asymmetric cellular memory in bacteria exposed to antibiotics. *BMC Evol Biol*, 17(73), 1–14.
- McQuown, S, Barrett, R., Matheos, D., Post, R. & Rogge, G. (2011). HDAC3 is a critical negative regulator of long-term memory formation. *J. Neurosci.* 31, 764–774.
- Meeks, J. (2001). An overview of the genome of *Nostoc punctiforme*, a multicellular, symbiotic cyanobacterium. *Photosynth. Res.* 70, 85–106.
- Mehling, J., Lavender, H. & Clegg, S. (2006). A Dam methylation mutant of *Klebsiella pneumoniae*, is partially attenuated. *FEMS Microbiol Lett*, 268, 187–193.
- Mendizabal, I., Keller, T., Zeng, J. & Yi, S. (2014). Epigenetics and Evolution. *Integrative and Comparative Biology*, 54(1), 31–42.
- Meyer, D., Bonhoeffer, T. & Scheuss, V. (2014). Balance and Stability of Synaptic Structures during Synaptic Plasticity. *Neuron*. 82(2), 430–443.

- Metzger, D. & Schulte, P. (2016). Epigenomics in marine fishes. *Mar. Genomics*, 30, 43–54.
- Michmizos, D., Koutsouraki, E., Asprodini, E. & Baloyannis, S. (2011). Synaptic plasticity: a Unifying Model to address some persisting questions. *International Journal of Neuroscience*, 121(6): 289-304.
- Miller, C. & Sweatt, J. (2007). Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 53, 857–869.
- Miller, C., Campbell, S. & Sweatt, J. (2008). DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity. *Neurobiol. Learn. Mem.* 89, 599–603.
- Mitchnick, K., Creighton, S., Cloke, J., Wolter, M. & Zaika, O. (2016). Dissociable roles for histone acetyltransferases p300 and PCAF in hippocampus and perirhinal cortex-mediated object memory. *Genes Brain Behav.* 15, 542–557.
- Mizuno, K., Dempster, E., Mill, J. & Giese, K. (2012). Long-lasting regulation of hippocampal Bdnf gene transcription after contextual fear conditioning. *Genes Brain Behav.* 11, 651–659.
- Mobbs, D., Trimmer, P., Blumstein, D. & Dayan, P. (2018). Foraging for foundations in decision neuroscience: Insights from ethology. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(7), 419–427.
- Molinier, J., Ries, G., Cyril, Z. & Barbara, H. (2006). Transgeneration memory of stress in plants. *Nature*, 442(7106), 1046–1049.
- Monk, T. & Paulin, M. (2014). Predation and the origin of neurones. *Brain, Behavior and Evolution*, 84(4), 246–261.
- Moroz, L. (2009). On the independent origins of complex brains and neurons. *Brain Behav. Evol.* 74, 177-190.
- Moroz, L., Edwards, J., Puthanveetil, S., Kohn, A., Ha, T., Heyland, A., Knudsen, B., Sahni, A., Yu, F. & Liu, L. (2006). Neuronal transcriptome of *Aplysia*: neuronal compartments and circuitry. *Cell* 127, 1453-1467.
- Morris, M., Adachi, M., Na, E. & Monteggia, L. (2014). Selective role for DNMT3a in learning and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 115, 30–37.
- Moser, E. & Paulsen, O. (2001). New excitement in cognitive space: between place cells and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*, 11, 745-51.
- Moxon, R., Bayliss, C. & Hood, D. (2006). Bacterial contingency loci: the role of simple sequence DNA repeats in bacterial adaptation. *Annu Rev Genet*, 40, 307–333.
- Nairne, J. & Pandeirada, J. (2016). Adaptive Memory: The Evolutionary Significance of Survival Processing. *Perspectives on Psychological Science*, 11(4), 496–511.
- Nakazawa, K. (2004). NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nature Rev. Neurosci.* 5, 361–372.
- Nicoll, R. (2017). A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron*, 93(2), 281–290.
- Norman, T., Lord, N., Paulsson, J. & Losick, R. (2013). Memory and modularity in cell-fate decision making. *Nature*, 503, 481–486.

- Norris, D. (2017). Short-term memory and long-term memory are still different. *Psychological Bulletin*, 143(9), 992-1009.
- Oliveira, A., Hemstedt, T. & Bading, H. (2012). Rescue of aging-associated decline in Dnmt3a2 expression restores cognitive abilities. *Nat. Neurosci.* 15, 1111–1113.
- Oliveira, A. (2016). DNA methylation: a permissive mark in memory formation and maintenance. *Learning & Memory*, 23(10), 587–593.
- Parkel, S., Lopez-Atalaya, J. & Barco, A. (2013). Histone H3 lysine methylation in cognition and intellectual disability disorders. *Learn. Mem.* 20, 570–579.
- Peleg, S., Sananbenesi, F., Zovoilis, A., Burkhardt, S. & Bahari-Javan, S. (2010). Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 328, 753–756.
- Pepper, J. & Herron, M. (2008). Does biology need an organism concept? *Biological Reviews*, 83, 621–627.
- Pereira, J., Hamon, M. & Cossart, P. (2016). A Lasting Impression: Epigenetic Memory of Bacterial Infections?. *Cell Host & Microbe*, 19(5), 579–582.
- Pinto, D. & Mascher, T. (2016). Bacterial “intelligence”: using comparative genomics to unravel the information processing capacities of microbes. *Curr Genet*, 62, 487–498.
- Pollack, Y. (1991). *Plasmodium falciparum*: evidence for a DNA methylation pattern. *Exp. Parasitol.* 72, 339–344.
- Ponger, L. & Li, W. (2005). Evolutionary diversification of DNA methyltransferases in eukaryotic genomes. *Mol. Biol. Evol.* 22, 1119–1128.
- Ponts, N., Fu, L., Harris, E., Zhang, J., Chung, D. & Cervantes, M. (2013). Genome-wide Mapping of DNA Methylation in the Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *Cell Host & Microbe*, 14(6), 696–706.
- Pradeu, T. (2010). What is an organism? An immunological answer. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 32, 247–268.
- Pradeu, T. (2016). Organisms or biological individuals? Combining physiological and evolutionary individuality. *Biology & Philosophy*, 31(6), 797–817.
- Purcell, A. & Carew, T. (2003). Tyrosine kinases, synaptic plasticity and memory: insights from vertebrates and invertebrates, *Trends in Neurosciences*. 26(11), 625-630.
- Putnam, H., Davidson, J. & Gates, R. (2016). Ocean acidification influences host DNA methylation and phenotypic plasticity in environmentally susceptible corals. *Evol. Appl.* 9, 1165–1178.
- Qiao, J., Huang, S., Te, R., Wang, J., Chen, L. & Zhang, W. (2013). Integrated proteomic and transcriptomic analysis reveals novel genes and regulatory mechanisms involved in salt stress responses in *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 97, 8253–8264.
- Rattenborg, N. & Martinez-Gonzalez, D. (2011). A bird-brain view of episodic memory. *Behavioural Brain Research*, 222(1), 236-245.

- Reddy, P., Gungi, A., Ubhe, S. & Galande, S. (2020). Epigenomic landscape of enhancer elements during *Hydra* head organizer formation. *Epigenetics & Chromatin*, 13(1), 43–59.
- Reisenauer, A. & Shapiro, L. (2002). DNA methylation affects the cell cycle transcription of the CtrA global regulator in *Caulobacter*. *EMBO J*, 21, 4969–4977.
- Reusch, T. (2014). Climate change in the oceans: evolutionary versus phenotypically plastic responses of marine animals and plants. *Evol. Appl.* 7, 104–122.
- Richards, C., Bossdorf, O. & Pigliucci, M. (2010). What role does heritable epigenetic variation play in phenotypic evolution? *Bioscience*, 60, 232–237.
- Rivero, F. (2010). Disruption of antigenic variation is crucial for effective parasite vaccine. *Nat. Med.* 16, 551–557.
- Riviere, G., Wu, G., Fellous, A., Goux, D., Sourdain, P. & Favrel, P. (2013). DNA methylation is crucial for the early development in the oyster *C. gigas*. *Mar. Biotechnol.* 15, 739–753.
- Robert, L., Paul, G., Chen, Y., Taddei, F., Baigl, D. & Lindner, A. (2010). Pre-dispositions and epigenetic inheritance in the *Escherichia coli* lactose operon bistable switch. *Molecular Systems Biology*, 6(357), 1-18.
- Roberts, S. & Gavery, M. (2012). Is there a relationship between DNA methylation and phenotypic plasticity in invertebrates? *Front. Physiol.* 2, 116-122.
- Robertson, G., Reisenauer, A., Wright, R., Jensen, R., Jensen, A. & Shapiro, L. (2000). The *Brucella abortus* CcrM DNA methyltransferase is essential for viability, and its overexpression attenuates intracellular replication in murine macrophages. *J Bacteriol* 182, 3482–3489.
- Rojas, M. & Galanti, N. (1990). DNA methylation in *Trypanosoma cruzi*. *FEBS Lett*, 263, 113–116.
- Ronin, I., Katsowich, N., Rosenshine, I. & Balaban, N. (2017). A long-term epigenetic memory switch controls bacterial virulence bimodality. *eLife*. 6, e19599.
- Rose, J., Kaun, K., Chen, S. & Rankin, C. (2003). GLR-1, a Non-NMDA Glutamate Receptor Homolog, Is Critical for Long-Term Memory in *Caenorhabditis elegans*. *The Journal of Neuroscience*, 23(29), 9595–9599.
- Ryan, T. & Grant, S. (2009). The origin and evolution of synapses. *Nature Reviews*, 10(10), 701–712.
- Saunders, N., Jeffries, A., Peden, J., Hood, D., Tettelin, H., Rappuoli, R. & Moxon, E. (2000). Repeat-associated phase variable genes in the complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* strain MC58. *Mol Microbiol*, 37, 207–215.
- Schacter, D. (2002). *The seven sins of memory: How the mind forgets and remembers*. Boston: Houghton Mifflin.
- Schlosser, G. (2018). A short history of nearly every sense - The evolutionary history of vertebrate sensory cell types. *Integrative and Comparative Biology*, 58(2), 301–316.
- Schott, B., Henson, R., Richardson-Klavehn, A., Becker, C., Thoma, V., Heinze, H. & Duzel, E. (2005). Redefining implicit and explicit memory: The functional neuroanatomy of priming, remembering, and control of retrieval. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(4), 1257–1262.

- Schübeler, D. (2015). Function and information content of DNA methylation. *Nature*, 517(7534), 321–326.
- Selker, E. (2003). The methylated component of the *Neurospora crassa* genome. *Nature* 422, 893–897.
- Sharma, S., Rakoczy, S. & Brown-Borg, H. (2010). Assessment of spatial memory in mice. *Life Sciences*, 87(17), 521–536.
- Shettleworth, S. (2010). *Cognition, evolution, and behavior*. New York: Oxford University Press.
- Shimizu, E., Tang, Y., Rampon, C. & Tsien, J. (2000). NMDA receptor dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science* 290, 1170–1174.
- Simmons, P. & Young, D. (1999). *Nerve cells and animal behaviour*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Skoulakis, E. & Grammenoudi, S. (2006). Dunces and da Vincis: The genetics of learning and memory in *Drosophila*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(9), 975–988.
- Snigdha, S., Prieto, G., Petrosyan, A., Loertscher, B. & Dieskau, A. (2016). H3K9me3 inhibition improves memory, promotes spine formation, and increases BDNF levels in the aged hippocampus. *J. Neurosci.* 36, 3611–3622.
- Soderling, T. & Derkach, V. (2000). Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends in Neurosciences*. 23(2), 75–80.
- Sood, V., Cajigas, I., D’Urso, A., Light, W. & Brickner, J. (2017). Epigenetic transcriptional memory of GAL genes depends on growth in glucose and the Tup1 transcription factor in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 206, 1895–1907.
- Squire, L. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171–177.
- Squire, L. & Dede, A. (2015). Conscious and Unconscious Memory Systems. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(3), a021667.
- Stankiewicz, A., Swiergiel, A. & Lisowski, P. (2013). Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Research Bulletin*, 98, 76–92.
- Stock, J. & Zhang, S. (2013). The biochemistry of memory, *Current Biology*, 23(17), R742-R747.
- Stranger, B. & Brigham, L. (2017). Enhancing GTEx by bridging the gaps between genotype, gene expression, and disease. *Nat Genet.* 49, 1664–1670.
- Sullivan, W., Naguleswaran, A. & Angel, S. (2006). Histones and histone modifications in protozoan parasites. *Cellular Microbiology*, 8(12), 1850–1861.
- Sultan, F. & Day, J. (2011). Epigenetic mechanisms in memory and synaptic function. *Epigenomics*, 3(2), 157–181.
- Sun, K., Jiao, X., Zhang, M. & Sun, L. (2010). DNA adenine methylase is involved in the pathogenesis of *Edwardsiella tarda*. *Vet Microbiol*, 141, 149–154.
- Sun, Y., Hou, R., Fu, X., Sun, C. & Wang, S. (2014). Genome-Wide Analysis of DNA Methylation in Five Tissues of Zhikong Scallop, *Chlamys farreri*. *PLoS ONE* 9(1): e86232.

- Sun, J., Ugolini, S. & Vivier, E. (2014). Immunological memory within the innate immune system. *The EMBO Journal*. *13*, 1-9.
- Taylor, V., Titball, R. & Oyston, P. (2005). Oral immunization with a dam mutant of *Yersinia pseudotuberculosis* protects against plague. *Microbiology*. *151*, 1919–1926.
- Tessarz, P. & Kouzarides, T. (2014). Histone core modifications: regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* *15*, 703–708.
- Tock, M. & Dryden, D. (2005). The biology of restriction and antirestriction. *Curr. Opin. Microbiol.* *8*, 466–472.
- van Duijn, M. (2017). Phylogenetic origins of biological cognition: convergent patterns in the early evolution of learning. *Interface Focus*, *7*, 20160158.
- van der Woude, M. (2006). Re-examining the role and random nature of phase variation. *FEMS Microbiol Lett*, *254*, 190–197.
- Venkatesh, S. & Workman, J. (2015). Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* *16*, 178–189.
- Verhoeven, K., Vonholdt, B. & Sork, V. (2016). Epigenetics in ecology and evolution: what we know and what we need to know. *Molecular Ecology*, *25*(8), 1631–1638.
- Waterland, R. (2006). Epigenetic mechanisms and gastrointestinal development. *J Pediatr*, *149*, 137–142.
- Watson, M., Jarisch, J. & Smith, A. (2004). Inactivation of deoxyadenosine methyltransferase (Dam) attenuates *Haemophilus influenzae* virulence. *Mol Microbiol.* *55*, 651–654.
- Webre, D., Wolanin, P. & Stock, J. (2013). Bacterial chemotaxis, *Current Biology*, *13*(2), R48-R51.
- Willbanks, A., Leary, M., Greenshields, M., Tyminski, C., Heerboth, S., Lapinska, K., Haskins, K. and Sarkar, S. (2016). The evolution of epigenetics: From prokaryotes to humans and its biological consequences. *Genet. Epigenet.* *3*, 25–36.
- Wion, D. & Casadesus, J. (2006). N6-methyl-adenine: an epigenetic signal for DNA-protein interactions. *Nat Rev Microbiol.* *4*, 183–192.
- Wolf, D., Fontaine-Bodin, L., Bischofs, I., Price, G. & Keasling, J. (2008). Memory in microbes: Quantifying history-dependent behavior in a bacterium. *PLoS ONE*, *3*, e1700.
- Xu, Q., Stickel, S., Roberts, R., Blaser, M. & Morgan, R. (2000). Purification of the novel endonuclease, Hpy188I, and cloning of its restriction-modification genes reveal evidence of its horizontal transfer to the *Helicobacter pylori* genome. *J Biol Chem.* *275*, 17086–17093.
- Xue, Y. & Acar, M. (2018). Mechanisms for the epigenetic inheritance of stress response in single cells. *Current Genetic*, *13*, 1-8.
- Zacharioudakis, I., Gligoris, T. & Tzamarias, D. (2007). A yeast catabolic enzyme controls transcriptional memory. *Curr Biol.* *17*, 2041–2046.