

Alma Dzib-Goodin [1]  
Linda Sanders [2]  
Daniel Yelizarov [3]

*Sistemas Neuro-Moleculares necesarios para el proceso de memoria.*

*Neuro-Molecular Systems needed for the memory process.*

*Sistemas Neuro-Molecular para o processo necessário memória.*

[1] Neuroscience, PhD. Learning & Neuro-Development research Center, USA. ORCID: 0000-0001-9705-9153

[2] Molecular Biology, PhD. Learning & Neuro-Development research Center, USA ORCID: 0000-0002-0625-2060

[3] Physics, PhD. Learning & Neuro-Development research Center, USA ORCID: 0000-0002-1960-4811

Correspondencia: Alma Dzib-Goodin. Learning & Neurodevelopment Research Center: 6450 Cape Cod Court, Lisle, Illinois 60532. USA.  
E-mail: alma@almaidzib.com

## RESUMEN

Desde el punto de vista evolutivo, el proceso de la memoria se desarrolló a nivel cognitivo sobre todo en los mamíferos, como necesidad para concebir el futuro, empleando elementos conocidos con el fin de responder al ambiente, de ahí su relación tan estrecha con otros procesos como el aprendizaje, el sueño, el movimiento y la atención, pues los recuerdos se crean con fines de pervivencia de las especies. Para lograr tal nivel de sofisticación, fue necesario el reclutamiento de distintas estructuras cerebrales que brindan soporte principalmente al hipocampo, lo que implicó diversas adaptaciones moleculares, por lo que se han reconocido procesos proteínicos que resultan en un sistema flexible que se adapta a partir de las necesidades del ambiente. Se han estudiado en este sentido, el papel de los glucocorticoides y de familia de las quinasas, así como

## ABSTRACT

From an evolutionary point of view, the process of memory evolved specially among mammals as a cognitive skill needed to conceive the future. This was possible using known elements in order to respond to the environment, however the process of memory cannot work independent of other systems such as learning, sleeping, movement and attention because memories are created first for self-preservation and second, as a tool for survival of the species. The evolution of the memory process requires the recruitment of different brain structures that primarily support the hippocampus, but additionally, involves some molecular adaptations such as the role of glucocorticoids, proteins and kinase family participation, which demonstrates a flexible activity that adapts and responds to environmental needs. The epigenetic processes possible thanks the modification of

## RESUMO

De um ponto de vista evolutivo, o processo de memória desenvolveu-se ao nível cognitivo, particularmente nos mamíferos, como uma necessidade de perceber o futuro, fazendo uso de elementos conhecidos com o fim de responder ao ambiente, por isso se verifica uma relação tão estreita com outros processos como aprendizagem, o sonho, o movimento e a atenção, uma vez que as recordações se geram como uma forte fonte de segurança para a sobrevivência das espécies. Para alcançar tal nível de sofisticação, foi necessário o aporte de estruturas cerebrais distintas que prestam apoio principalmente ao hipocampo, o que implicou diversas adaptações moleculares, uma vez que são hoje reconhecidos processos proteicos que resultam num sistema flexível que se adapta a partir das necessidades do ambiente.

de procesos epigenéticos que permiten la modificaciones de las histonas nucleares para regular este tipo de procesos, a través de señales celulares para integrar la información molecular en la transcripción y transducción, que modulan la plasticidad sináptica bajo la restricción de los canales de calcio.

**Palabras clave:** proceso de memoria; evolución; hipocampo; glucocorticoids; canales de calcio; proteínas; plasticidad sinápticas

core histones, has an important role to regulate these processes through cellular signals that integrate molecular information in transcription and transduction, modulating synaptic plasticity under the restriction of calcium channels.

**Keywords:** memory process; evolution; hippocampus; glucocorticoids; calcium channels; proteins; synaptic plasticity

Neste sentido, foi estudado o papel dos glucocorticoides bem como o da família das quinasas, assim como os processos epigenéticos que permitem as modificações das histonas nucleares para regular este tipo de processos, através de sinais celulares para integrar a formação molecular na transcrição e transdução, que modulam a plasticidade sináptica sob a restrição dos canais de cálcio.

**Palavras-chave:** processo de memória; evolução; hipocampo; glucocorticoides, canais de cálcio; proteínas, plasticidade sináptica.

Desde el punto de vista evolutivo, el proceso de memoria es importante para la pervivencia de la especie, ya que está relacionado con la capacidad de pensar en el futuro, así como la incorporación de elementos conocidos dispuestos en formas únicas que podría haber ocurrido en el pasado, y que al mismo tiempo, tienen la probabilidad de ocurrir nuevamente, lo cual implica la materia prima para la capacidad de construir nuevos escenarios para la resolución de problemas en el presente (Riley y Constantinidis, 2016; Trollope, Gutiérrez-Mecinas, Mifsud, Collins, Saunderson, Reul, 2012). Dicho proceso es importante para casi todas las especies, especialmente cuando la capacidad de movimiento se sofisticó, ya que tanto las primeras especies, como los primeros seres humanos requerían de realizar viajes más o menos cortos, contando con puntos de referencia para aprovechar los recursos (alimentos, agua y refugio), al mismo tiempo que debían evitar a los depredadores. Tales viajes requirieron de un proceso que permitiera las asociaciones de recursos-lugar-señal de peligro, y las relaciones espaciales entre estos puntos de referencia de dichas exploraciones, las cuales se volvieron emocionalmente significativas. En consecuencia, estos viajes pueden haber impulsado la evolución tanto de la memoria espacial como episódica. Sin embargo, esto requiere el reconocimiento de un entorno dinámico, ya que los recursos-lugar y demás asociaciones son susceptibles de cambio, demandando constantemente nuevos puntos de referencia, ricos en señales naturales que pueden ser descubiertos sin mucho trabajo cognitivo, lo que implica una necesidad de crear un re-cableado de redes neuronales flexible para sobrevivir ante tales circunstancias (Allman y Mareschal, 2016; Llewelyn y Hobson, 2015).

De ahí que la investigación sobre el aprendizaje y la memoria se centre en la asociación entre estímulos, y como ejemplo de ello es posible mencionar el uso del lenguaje, el cual se basa en la relación entre símbolos y percepciones almacenadas. Otro posible ejemplo es la selección de alimentos, que requiere de la experiencia de las apariencias visuales y gustativas, por lo que

la memoria episódica de acontecimientos de la vida implica asociaciones entre los acontecimientos y sus configuraciones en el ambiente, mientras que la memoria contextual puede involucrar la composición espacial de una escena basada en asociaciones entre puntos de referencia, de ahí que la evolución haya creado la memoria asociativa como un almacén de información del mundo percibido (Llewelyn, 2016; Behrendt, 2013).

Es por ello que, el desarrollo de la memoria episódica se ha analizado como la posible separación entre los cazadores-recolectores contemporáneos y los Neandertales, al permitir el crecimiento de los grupos sociales, así como la división del trabajo que exige mayor capacidad de habilidades socio-cognitivas (Iriki y Taoka, 2011), lo cual demandó el desarrollo de la corteza pre frontal en los humanos y otros mamíferos (Riley y Constantinidis, 2016), así como la capacidad de las redes sinápticas para expresar los cambios dependientes de la actividad en la fuerza y la conectividad neuronal que se volvieron esenciales para el aprendizaje y los procesos de memoria asociados (Phan y Bieszczad, 2016; Croft, Dobson, y Bellany, 2015; Chalita, Lis, 2015).

En este sentido, desde un principio, el almacenamiento y recuperación de información por parte del sistema nervioso, implicó alteraciones físicas en el sustrato neuronal que modula la actividad neuronal y la comunicación entre ellas. Estas alteraciones pudieron tomar muchas formas, desde las modificaciones estructurales, que aún ahora incluyen el re-cableado de las redes neuronales, nuevas sinapsis entre las neuronas previamente desconectadas, o bien el reforzamiento de conexiones existentes que se han de vigorizar por la adición de nuevas sinapsis (Dzib-Goodin, 2013a). Además, el procesamiento de la información induce cambios elaborados en función de las neuronas individuales, lo que se conoce como ajuste, excitabilidad y regulación de la fuerza sináptica, con lo que las neuronas se ven reforzadas de manera concertada en la actividad pre y post sináptica. Por el contrario, si un aprendizaje no es lo suficientemente adaptativo, las sinapsis se ven debilitadas sin la existencia de una descarga neuronal continua, pues un componente

integral es la plasticidad sináptica, que es la capacidad de una sinapsis para adaptarse a la actividad general (Voglijs y Tavernarakis, 2006).

Es por ello que la definición moderna de la memoria de trabajo, hace hincapié en su naturaleza dinámica de la representación y manipulación de la información proveniente del entorno, la cual se recupera a través de la memoria de largo plazo, en lugar de ser un conducto pasivo de información (Riley y Constantinidis, 2016). Ante ello se ha reconocido desde hace tiempo, la importancia de la transcripción regulada durante la formación de la memoria, por lo que mucha de la investigación se ha centrado en el papel de los factores de transcripción y en la plasticidad sináptica que implican mecanismos epigenéticos en la transcripción a largo plazo, la regulación y la formación de la memoria. Los mecanismos epigenéticos son esenciales para el desarrollo normal, ya que proporcionan la memoria celular necesaria para perpetuar el fenotipo celular correcto durante la mitosis (Ivanov, Tao, Chenoweth, Brantjen, Mighdoll, Genova, McKay, Jia, Weinberger, Kleinman, Hyde, Jaffe, 2016; Stankiewicz, Swiergiel, Lisowski, 2013).

Si bien los recuerdos están representados en una red neural ampliamente distribuida, se sabe que distintas características de un evento están almacenadas en regiones neo-corticales separadas, súper-puestas o relacionadas con las áreas responsables de la percepción y del movimiento (Dzib-Goodin & Yelizarov, 2016). Esto porque durante la codificación de un recuerdo, el hipocampo se ha de asociar indirectamente con las zonas de representación neo-corticales que son activas de manera colectiva durante la ocurrencia de un evento, sin embargo, con el paso del tiempo, esta asociación puede permitir el deslinde del hipocampo, una vez que el aprendizaje ha tomado lugar, lo cual es un paso importante para la economía de procesos (Wang, Liu, Wang, Tan, Sun, Tan, Tan, Jiang, Tan, Yu, 2016; Nieuwenhuis, Takashima, Oostenveld, McNaughton, Fernández, y Jensen, 2011).

Dicho procesamiento toma tiempo para comenzar a responder al ambiente, ya que esto no puede ocurrir

en los infantes sino hasta que se han desarrollado áreas específicas para la memoria, mismas que se extienden después de los 5 o 6 meses de edad, probablemente influidas por un mayor impulso de los sistemas de atención, ya que el desempeño exitoso en las tareas de memoria de trabajo implica no solo el control voluntario de los movimientos oculares, sino también del control de la atención y la inhibición, pues estas funciones cognitivas se asocian con la parte anterior del sistema de atención (Canet-Juric, Introzzi, Andrés, Stelzer, 2016), el cual muestra desarrollo significativo y prolongado a partir de los 6 meses de edad. En este sentido, diversos estudios han mostrado que el sistema de excitación/atención en general, muestra cambios significativos en el desarrollo cuando se compara entre la edad de lactancia y la primera infancia, y dichos cambios se caracterizan por un aumento tanto en la magnitud, como en la duración de los períodos de atención sostenida, además las fuentes corticales de los potenciales evocados asociados con la atención visual infantil que se han analizado en las áreas de la corteza pre frontal (Reynolds y Romano, 2016).

Ante esto, se ha encontrado que la estimulación multimodal es muy importante tanto en los bebés y adultos humanos, como en los bebés de animales no humanos, no solo para la memoria, sino para la promoción de la atención sostenida, pues a nivel evolutivo se ha demostrado que a menudo proporciona redundancia intersensorial, y es sincrónica y con co-ocurrencia de la misma información amodal (por ejemplo, ritmo, tempo, cambios de intensidad) a través de dos o más modalidades sensoriales, como pueden ser la vista y la audición, lo cual se vuelve indispensable para la comprensión de los entornos al menos en mamíferos (Reynolds, Bahrick, Lickliter y Guy, 2014).

Junto a la atención, se agrega la necesidad del sueño como parte de los sistemas necesarios para el control de la memoria, el cual es en sí mismo un proceso altamente complejo, fuertemente controlado por los ritmos circadianos y mecanismos homeostáticos, que se han reconocido como claves para la consolidación de la memoria en animales y seres humanos, a partir

de estudios que han mostrado mejoras tanto en resolución de problemas cognitivos y la consolidación de la memoria, especialmente la declarativa, después de pruebas de restricción o libertad de sueño, con lo que ha quedado claro que incluso siestas cortas pueden resultar en un mejor desempeño de tareas cuando se compara el rendimiento en acciones ya sea cognitivas o físicas, después de un periodo de vigilia, encontrando que períodos más largos de sueño apoyan la consolidación de la memoria, y al contrario, la falta de sueño puede afectar gravemente, o bien perjudicar la consolidación de la misma (Hellmich, Durant, Jones, Timpson, Bartsch, y Corbin, 2015).

A nivel estructural se ha descubierto que el sueño, tras el aprendizaje de eventos de memoria emocional, aumenta la actividad de la corteza prefrontal ventromedial y la conectividad funcional entre el hipocampo y núcleo lateral de la amígdala, la cual ha sido intensamente estudiada por la presencia de transmisores, receptores, mensajeros intracelulares, genes y productos génicos que han sido implicados en los procesos de memoria, que han demostrado que el fortalecimiento de la sinapsis entre las neuronas aferentes sensoriales es crítico para el aprendizaje, específicamente para las memorias emocionales en comparación con estímulos neutrales. En general, regiones anteriores del complejo del hipocampo, incluyendo la corteza entorrinal, son los principales puntos de entrada y están implicados en la codificación de nuevos recuerdos; mientras que las regiones posteriores son áreas de salida implicadas en la recuperación y consolidación de la memoria. Esto se ha corroborado en estudios a nivel celular realizados a pacientes con demencia, ya que la corteza entorrinal es la primera afectada por la enfermedad de Alzheimer (Harrison, Burggren, Small y Bookheimer, 2016; Kim, Szinte, Boulware y Frick, 2016).

A ello se agrega la evidencia de que la estimulación del hipocampo induce la activación de las células dependientes del receptor **ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico**, también conocido como receptor AMPA, AMPAR, o receptor quisqualato (Moraga-

Amaro, González, Ugalde, Donoso-Ramos, Quintana-Donoso, Lara, Morales, Rojas, Pacheco, Stehberg, 2016), el cual es un receptor trans-membrana ionotrópico tipo no-NMDA para glutamato, que media la transmisión sináptica rápida en el Sistema Nervioso Central. Esto se relaciona directamente con la red entre el hipocampo, la corteza prefrontal ventromedial, y la amígdala lateral, pues se piensa que su participación consiste en la mejora temporal de la función del receptor de AMPA, a través de un proceso de potenciación a largo plazo. En términos generales, cuatro procesos juegan un papel crítico: 1) la señalización del glutamato (AMPA a través de, NMDA y receptores metabotrópicos, a lo que se agrega que las alteraciones en la composición de la subunidad del receptor de NMDA afectan seriamente la plasticidad sináptica (Chang, Lee, Hou, Lin, Lai, Chien, Chang, Cheng, Lien y Chern, 2016); 2) la inhibición GABAérgica; 3) la activación de la quinasa intracelular (por ejemplo, PKA y CaMKII); y 4) la liberación de neurotransmisores moduladores/neuropéptidos (Reinhard, Kriz, Galic, Angliker, Rajalu, Vogt y Ruegg, 2016; Purves, Augustine, Fitzpatrick, 2001; Szapiro, Izquierdo, Alonso, Barros, Paratcha, Ardenghi, Pereira, Medina, Izquierdo, 2000).

De ahí que existan una gran cantidad de datos experimentales de que la transmisión sináptica se puede potenciar o deprimir, dependiendo de la estimulación neuronal. En este sentido la potenciación y la depresión a largo plazo (PLP y DLP, respectivamente) son procesos que se han asociado con modelos de aprendizaje y memoria en muchos organismos. La potenciación a largo plazo representa la respuesta celular de la sinapsis excitatoria a patrones específicos de alta actividad neuronal (Reinhard, Kriz, Galic, Angliker, Rajalu, Vogt y Ruegg, 2016); mientras que la depresión a largo plazo se facilita por la exposición a eventos novedosos, y posiblemente es importante para la adquisición de los mismos, lo cual facilita la neuro plasticidad (Dong, Gong, Li, Bai, Wu, Huang, He, Li y Wang, 2012). De ahí que la modulación de la comunicación sináptica ha surgido como un mecanismo importante subyacente de almacenamiento y recuperación de información por el

sistema nervioso, y no es posible dejar de lado que los canales iónicos sinápticos tienen un papel fundamental en este proceso, facilitando la transmisión sináptica (Liu, Li, Li, Wu, Deng, Huang, Maximyuk, Sukach, Krishtal, Zhu, Xu, 2016; Oikkonen, Kuusi, Peltonen, Raijas, Ukkola-Vuoti, Karma, Onkamo, Järvelä, 2016; Voglis y Tavernarakis, 2006).

Estudios recientes también sugieren que la inducción de hipocampo de la anhidrasa carbónica 1, la cual es una enzima que en los humanos está codificada por el gen CA1, y la depresión a largo plazo pueden alterar la recuperación de la memoria si ambos procesos se inducen después de la formación de los recuerdos, pero antes de la recuperación de la memoria. Por lo tanto, la depresión a largo plazo del hipocampo puede tener diversas funciones en los procesos de aprendizaje y la memoria que están mediadas por las redes neuronales que implican las sinapsis del hipocampo y sus puntos de entrada (Dong, Gong, Li, Bai, Wu, Huang, He, Li y Wang, 2012).

Es por ello que se piensa que este circuito puede participar en la formación y consolidación de los recuerdos, pues en los primeros días después del aprendizaje, la corteza prefrontal ventromedial y el hipocampo muestran una mayor interacción dependiente del sueño. Además se encuentra que la relación entre las estructuras límbicas debe disminuir con la consolidación, junto con un aumento funcional de las interacciones entre la corteza prefrontal ventromedial y las estructuras del sistema límbico (Gert y Schachtman, 2016) Nieuwenhuis y Takashima, 2010).

Para llevar a cabo estos cambios asociativos, el sueño REM participa en la codificación emocional entre las redes de memoria, en la que participa la corteza motora (Dzib-Goodin y Yelizarov, 2016; Orban de Xivry, Lefèvre, 2015), durante el movimiento ocular no rápido y la etapa 2 del sueño con agitaciones rápidos en los ojos, lo cual contribuye a los procesos de memoria episódica durante la noche, pero sus funciones son diferentes, pues la memoria episódica puede haber evolucionado de la necesidad de los procesos para la navegación espacial

en animales y humanos, mismos que durante el sueño se recapitulan como eventos oníricos (Llewelyn y Hobson, 2015; Gilson, Deliens, Leproult, Bodart, Nonclercq, Ercek, y Peigneux, 2016; Farina y Commins, 2016).

Otro proceso que se relaciona con la memoria es el estrés, ya que la noradrenalina es una molécula que facilita el aprendizaje y la memoria cuando es enviada hacia el hipocampo. La facilitación de la memoria está relacionada con la modulación de la plasticidad sináptica, lo cual logra la estimulación del receptor noradrenérgico que a su vez interactúa con otras moléculas, tales como calcio, el cual es necesario para la plasticidad sináptica y la memoria de almacenamiento (Chay, Zamparo, Koschinski, Zaccolo, Blackwell, 2016; Voisey, Young, Lawford, Morris, 2014; Dzib-Goodin, 2013b).

La plasticidad dependiente de la actividad de las sinapsis glutaminérgicas del hipocampo, son particularmente dependientes del receptor NMDA (NMDAR), así como de la potenciación y depresión a largo plazo, por lo que se ha propuesto como el sustrato celular primario para el cumplimiento de estas funciones cognitivas (Brzdąk, Włodarczyk, Mozrymas, Wójtowiz, 2016); esto porque el bloqueo de NMDAR afecta tanto a la potenciación como a la depresión a largo plazo. Intentos recientes de explicar el proceso emplearon ratones transgénicos con deficiencias, ya fuera en la potenciación o depresión a largo plazo. Dichos estudios han logrado cierto éxito en la delimitación de la contribución de estas dos formas opuestas de la plasticidad en la formación de memoria. Sin embargo, los resultados obtenidos a partir de estudios transgénicos son equívocos, tal vez debido a alteraciones estructurales y/o cambios compensatorios en las sinapsis funcionales que a menudo surgen después de la alteración genética prolongada (Ge, Dong, Bagot, Howland, JPhillips, Wong y Wang, 2010).

En todo ello, no deben dejarse de lado los correlatos celulares que pueden promover la variación de la eficacia sináptica. Un ejemplo de ello es el papel de la proteína citosólica Copine-6 que se expresa más fuertemente en las neuronas excitatorias del hipocampo, y que podría estar involucrada en una etapa tardía de la sinapsis, en

la formación o el mantenimiento de la plasticidad de las sinápticas en las neuronas piramidales del hipocampo. Esto se inicia por la elevada actividad neuronal que desencadena la apertura de los receptores de NMDA y de ese modo aumenta la entrada de calcio en las espinas post-sinápticas, que son pequeñas protuberancias, ricas en actina. Con el aumento en el calcio intracelular se activa una cascada de señalización que da como resultado el subsiguiente reclutamiento de AMPA (ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) en los receptores de las espinas para su incorporación en la membrana post-sináptica. Este reclutamiento de los receptores de AMPA está regulado por cambios en la actina del citoesqueleto, y se ha demostrado que se correlaciona con el aumento en el tamaño de las espinas post-sinápticas (Reinhard, Kriz, Galic, Angliker, Rajalu, Vogt y Ruegg, 2016; Dzib-Goodin, Yelizarov, 2016).

### Formación de la memoria

La corteza frontal produce casi instantáneamente un evento, que se reconoce como la memoria a corto plazo que dura entre 30 y 40 segundos, dependiendo del nivel de atención. A diferencia, la memoria a largo plazo requiere procesos celulares adicionales para estabilizar y mantener y recuperar la información (Tirapu Ustárroz, Grandi, 2016). Este proceso de consolidación se completa normalmente dentro de 6 a 24 horas, ya que la consolidación requiere de señalización intracelular, la transcripción de genes, la traducción de nuevas proteínas, y la remodelación/crecimiento de las conexiones sinápticas. Interferir con estos pasos clave puede bloquear la formación de la memoria a largo plazo, y esencialmente borrar la memoria de la corteza frontal. Aunque algunas formas de memoria implican un proceso de consolidación adicional a nivel de sistemas, donde la información se transfiere a otra región del cerebro, se piensa que los recuerdos formados en la corteza frontal, se almacenan en la misma región, pero son necesarios los circuitos del lóbulo temporal medial del hipocampo para modalidades tales como la memoria de objetos, escenas,

o análisis de patrones (Duzel, van Praag y Sendtner, 2016). Por otra parte, diversas investigaciones sugieren que una quinasa específica, la PKMz, es necesaria para almacenar las memorias en la corteza frontal (Trinh y Klann, 2013) y la interferencia con esta molécula puede borrar la memoria incluso sin capacidad de recuperación (Cain, Maynard y Kehne, 2012).

Una diferencia importante que implica la presencia del sistema neuroendocrino es que si bien un evento estresante involucra relativamente poca interpretación cognitiva, generando una respuesta inmediata y automática, los desafíos psicológicos más complejos pueden requerir la capacidad para evaluar situaciones y tomar decisiones a través de evaluaciones cognitivas. De ahí que las hormonas del estrés, como la adrenalina o la noradrenalina, secretadas por la médula suprarrenal, y terminales nerviosas simpáticas respectivamente, facilitan la respuesta de *lucha o huida*. Esta reacción es esencial para hacer frente inmediatamente a un factor de estrés de una manera apropiada con el fin de aumentar las posibilidades de supervivencia. La respuesta al estrés también requiere de los sistemas neuroendocrinos en particular el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), que es activado por las vías del tronco cerebral y límbicas (Dzib-Goodin, Jiménez, Estévez y Sanders, 2016), de ahí que durante un evento estresante hay un aumento significativo de la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, a través de la estimulación de las neuronas parvocelulares del núcleo para ventricular del hipotálamo (PVN). Estas neuronas se proyectan y permiten la liberación de neuropeptidos, como las hormonas corticotropina (CRH) y arginina-vasopresina (AVP). Esto conduce a la secreción de la hormona adreno-corticotropina (ACTH) por parte de la hipófisis anterior en el torrente sanguíneo provocando la secreción de glucocorticoides de la corteza suprarrenal (Trollope, Gutiérrez-Mecinas, Mifsud, Collins, Saunderson y Reul, 2012).

A todo ello se agrega la acción de los glucocorticoides que interactúan con el sistema noradrenérgico en la amígdala basolateral que permiten una mayor activación de la vía proteína Kinasa A (PKA) (Yehuda y LeDoux,

2007). De ahí que los recuerdos de los acontecimientos estresantes son particularmente imborrables y pueden durar toda la vida. En parte se debe a que permiten al organismo responder mejor si una circunstancia similar se presenta en el futuro. De este modo se establecen las memorias para los aspectos emocionales y contextuales del evento estresante, que requieren la intervención de la amígdala y el hipocampo, respectivamente, por lo que gracias a los glucocorticoides se aumenta la formación de los recuerdos (Bernate-Navarro, Baquero-Vargas, Soto-Pérez, 2009) lo que indica que tanto la respuesta al estrés, el aprendizaje y la memoria, son sistemas altamente integrados, dejando ver que los procesos neurobiológicos que median en la activación emocional y la memoria son altamente adaptativos puesto que el sistema hormonal noradrenérgico, es activado por situaciones peligrosas (Mammarella, Di Domenico, Palumbo, Fairfield, 2016; Chay, Zamparo, Koschinski, Zacco y Blackwell, 2016).

Además, el estudio del papel del glutamato y la vía de señalización MAPK ERK en el aprendizaje y la memoria, se reconoce ya que como se ha mencionado, los glucocorticoides pueden fortalecer la consolidación de recuerdos de los acontecimientos estresantes, y recientemente se ha demostrado que pueden conducir a modificaciones epigenéticas en la conformación de la cromatina, lo que provoca la estimulación de la expresión de genes relacionados con la neuroplasticidad implicados en el aprendizaje y la memoria relacionada con eventos estresantes, por lo que durante la última década, la evidencia acumulada indica que el estado funcional de los genes está dictada por la conformación de la cromatina, que puede ser alterado por la modificación de la misma y la remodelación de proteínas. Estos cambios epigenéticos implican modificaciones covalentes del ADN y proteínas histonas que se cree pueden representar una interfaz entre vías de señalización intracelular y la expresión génica (Kwapis y Wood, 2014; Miller y Sweatt, 2007).

### Procesos neuroquímicos

Los requisitos funcionales para la plasticidad sináptica se coordinan con la activación pre sináptica y post-sinápticas (que se conoce como asociatividad), esta estrecha asociación temporal de la actividad (detección de coincidencia), y la inducción por patrones de potenciales de acción que ocurre en las sinapsis definidas (especificidad de entrada), son vitales para que la información se vuelva relevante en un contexto dado. En los últimos años, las células gliales (astrocitos sobre todo) han sido reconocidas como participantes activas en la modulación de la transmisión y la plasticidad sináptica, que implican a estas células no excitables eléctricamente en el intercambio de la información a nivel cerebral. Aunque el concepto de la comunicación bidireccional entre las neurona, la glía y los mecanismos por gliotransmisión pueden modular la función neuronal se ha dado poca importancia a estos, aunque se han analizado como posible rectores del proceso de memoria (Croft, Dobson y Bellany, 2015).

Esto porque la primera prueba de la señalización de calcio en los astrocitos como respuesta a la estimulación eléctrica de las neuronas se demostró en el hipocampo. Específicamente en las neuronas del giro dentado del hipocampo que proyecta fibras musgosas glutaminérgica en el área Cornu Ammonis 3 (CA3), por lo que la estimulación de fibras musgosas se ha venido empleando para investigar las respuestas de los astrocitos a la liberación de glutamato en muestras precargados con el indicador de calcio, fluo-3, lo cual muestra una clara necesidad de acción de los astrocitos como parte de la plasticidad observada en el aprendizaje y la memoria (Croft, Dobson y Bellany, 2015).

Otro proceso estudiado a profundidad, son los procesos de plasticidad que requieren de proteínas quinasas, las cuales son enzimas que transfieren grupos fosfato a las cadenas laterales de los aminoácidos particulares ya sea serina/treonina o tirosina y la fosforilación en uno o más

sitios que se supone puede alterar la conformación de proteínas diana que repercuten en el funcionamiento o la interacción con otras proteínas (Giese y Mizuno, 2013; Purcell y Carew, 2003).

Siendo que a nivel estructural, el giro dentado es la puerta de entrada al hipocampo, al cual se le conoce bien por desempeñar un papel importante en la separación de sensorial de información entrante, y la formación de la memoria, enviando información a las neuronas piramidales en el área CA3 del hipocampo, donde la información es integrada y procesada para salir del hipocampo. Las neuronas granulares dentro de la circunvolución dentada se mantienen bajo una fuerte inhibición de las inter-neuronas GABAérgicas locales, pues las neuronas granulares son excitadas solamente por señales que son lo suficientemente fuerte como para superar la inhibición GABAérgica (Chang, Lee, Hou, Lin, Lai, Chien, Chang, Cheng, Lien y Chern, 2016; Trollope, Gutiérrez-Mecinas, Mifsud, Collins, Saunderson, Reul, 2012).

Sin embargo es el hipocampo la estructura de la memoria por excelencia, la cual es una estructura cortical media, que se subdivide en dorsal (septal) y la parte ventral (temporal), está separado por una región intermedia sobre una curvatura longitudinal de la parte dorsal la cual está más dedicada a la navegación espacial y la memoria, mientras que parte la ventral, se encarga de procesos parciales de la información más emocional. El hipocampo además se liga con el giro dentado y la amígdala, que son parte de la estructura límbica en la parte media del lóbulo temporal del telencéfalo que participa en formación de la memoria en mamíferos. Sin embargo estudios funcionales han mostrado que participación de las estructuras hipotalámicas no es completamente homogénea entre distintas especies, pues en roedores se encuentra mayor actividad a lo largo del eje dorso-ventral, mientras que en primates se encuentra en el eje septo (dorso)-temporal (ventral) y anteroposterior (Flore, Di Ruberto, Parisot, Sannino, Russo, Illingworth, Studer y De Leonibus, 2016; Koshibu, Graff y Mansuy, 2011).

Junto a las estructuras antes mencionadas, el sistema dopaminérgico juega un papel clave en el aprendizaje y la memoria, asociado con los receptores de dopamina tipo I, incluyendo los subtipos D1 y D5, aunque también es importante para la coordinación de movimientos, recompensa, la regulación del sistema endocrino, la cognición y la emoción. Un papel de la dopamina en el proceso de memoria puede ser explicado por su participación en la plasticidad sináptica, pues sus insumos son necesarios para los cambios a largo plazo en la eficacia sináptica en diferentes áreas del cerebro, incluyendo la corteza y el hipocampo (Moraga-Amaro, González, Ugalde, Donoso-Ramos, Quintana-Donoso, Lara, Morales, Rojas, Pacheco, Stehberg, 2016; Berger y Bartsch, 2014).

Además del sistema dopaminérgico, la acción de las hormonas glucocorticoides han sido reconocidas desde la década de 1980, pues han demostrado que potencian la consolidación de la memoria después de los acontecimientos estresantes, lo que sugiere un papel en la formación de la memoria mecanicista mediada por el estrés (Trollope, Gutiérrez-Mecinas, Mifsud, Collins, Saunderson, Reul, 2014).

### Epigenética

Los mecanismos epigenéticos pueden definirse como cambios en la expresión de genes que se producen a través de alteraciones en la estructura de la cromatina, la cual es un conjunto de proteínas que organiza y compacta el ADN en el núcleo de cada célula (Phan y Bieszcza, 2016). La estructura de la cromatina puede ser alterada de una manera específica para abrir o restringir el acceso al ADN, facilitando o alterando la expresión de genes específicos en respuesta a estímulos ambientales en lugar de cambios en la secuencia de ADN. Una serie de mecanismos epigenéticos han sido implicados en la formación de la memoria a largo plazo, incluyendo, pero no limitado, a la acetilación de histonas, la fosforilación y la metilación, la metilación del ADN, y la remodelación del

nucleosoma. Estos cambios epigenéticos relacionados con el aprendizaje podrían cambiar el estado de la célula mucho tiempo después de la iniciado el proceso de aprendizaje de tal manera que el comportamiento resultante en un cambio de larga duración (Kwapis y Wood, 2014; Miller y Sweatt, 2007).

La metilación del ADN y la modificación de histonas son los dos mecanismos epigenéticos más ampliamente investigados. Aun cuando hasta hace poco, se pensaba que una vez establecido la metilación del ADN se mantenía sin cambios durante la vida del organismo, estudios recientes han desafiado este punto de vista y se encuentra que la metilación del ADN es una marca epigenética que se asocia más con silenciamiento transcripcional. Aunque se han estudiado casos en que la metilación del ADN puede tener un papel activador, ya que la metilación del ADN se produce en las regiones del genoma ricas en citosina-guanina dinucleótidos (CpG) (es decir, las islas CpG), que se encuentran a menudo en la región promotora de los genes. La familia de enzimas que llevan a cabo a metilación del ADN, son conocidas como ADN metiltransferasa o DNMTs, las cuales tienen dos variantes, DNMT de mantenimiento, incluyendo DNMT1, y de novo DNMT, que se denominan DNMT3a y 3b. La función de los novo DNMTs es metilar previamente un sitio CpG no metilado, mientras que los DNMT de mantenimiento agregan metilación de ADN cuando un filamento ya está metilado. Estos funcionan durante toda la vida del organismo para mantener el patrón de metilación que se había establecido por los novo metiltransferasas (Phan y Bieszczad, 2016; Van der Zee, 2015; Kwapis y Wood, 2014; Miller y Sweatt, 2007).

La metilación del ADN y los cambios concomitantes en la estructura cromatina son capaces de procesos de auto-regeneración y autoperpetuación. La autoperpetuación de la metilación del ADN se lleva a cabo en parte, por la acción de DNMT de mantenimiento, que pueden reconocer un dinucleótido CpG hemi-metilado (es decir, metilado en una sola cadena del ADN) y convertir el CpG complementario en la cadena opuesta en un CpG metilado. A través de este mecanismo, el ADN puede

ser perpetuamente metilado, por lo que es un candidato ideal para la perpetuación de la memoria, a través de un mecanismo de etiquetado (Zovic y Sweatt, 2012), pues los procesos epigenéticos son especialmente importantes en las neuronas del hipocampo, pues la formación de la memoria requiere el complejo de refinamiento de estructuras sinápticas para producir cambios duraderos en la plasticidad que apoyan para mantener un rastro del proceso de memoria (Ivanov, Tao, Chenoweth, Brantjen, Mighdoll, Genova, McKay, Jia, Weinberger, Kleinman, Hyde y Jaffe, 2016).

Para fines de este escrito es relevante hacer notar dos procesos clave de la epigenética: por un lado la modificación de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 que contienen aproximadamente 150 pares de bases (pb) de ADN envuelto alrededor de un complejo de 2 copias de cada uno que componen las unidades universales de la cromatina conocido como los nucleosomas, el núcleo de la histona sobresale del nucleosoma y con ello puede modificar proteínas después del proceso de la traducción (PTM), que son modificaciones químicas de los residuos de aminoácidos de las proteínas, y la metilación del ADN de una modificación en paralelo de los nucleótidos en el ADN. Si bien estas modificaciones son reacciones químicamente simples, tienen un papel crucial en la regulación de la expresión génica y la función de las proteínas, pues las modificaciones pueden alterar la conformación de ADN o proteínas y por ende controlar su capacidad para asociarse con otras moléculas, haciendo a los PTM pasos clave en la biosíntesis de proteínas para la introducción de la gama completa de funciones de la proteína. Por ejemplo, la fosforilación de proteínas, que se refiere a la unión de fosfato, es un mecanismo común para la activación o inactivación de las enzimas la cual altera la conformación de la proteína en sitios activos. La remodelación de la cromatina a través de las PTM influyen en el grado en que el ADN se asocia con las histonas (Dzib-Goodin, Jiménez, Estévez y Sanders, 2016; Zovic y Sweatt, 2012).

Siendo que la formación de la memoria requiere el complejo de refinamiento sináptico para producir cambios

duraderos en la plasticidad, para apoyar y mantener los rastros de memoria, las modificaciones de las histonas nucleares son importantes para regular este tipo de procesos, ya que reciben señales celulares e integran esta información molecular en la transcripción y en los procesos trasduccionales que modulan la plasticidad sináptica (Sullivan Vaissière Miller, 2015).

El segundo proceso requiere de la cromatina la cual se compone de 147 pares de bases de ADN envueltos alrededor de un octámero de histonas que consiste en un tetrámero H3-H4, así como dos pares de dímeros H2A-H2B. La Eucromatina es un paquete ligeramente lleno de cromatina (ADN, ARN y proteínas) rico en genes, y a menudo (pero no siempre) bajo transcripción, por lo que comprende la parte más activa del genoma dentro del núcleo de la célula. Por otra parte la heterocromatina son regiones de la cromatina más compactas que se encuentran en las regiones peri centrales de los cromosomas y en los telómeros. La importancia de ello es que los residuos de lisina de las histonas pueden sufrir una serie de modificaciones incluyendo, pero no limitado, acetilación, metilación, y fosforilación. Usualmente, la acetilación y la fosforilación de histonas promueven la transcripción de genes mientras que la metilación de histonas puede reprimir o activar la transcripción de genes (Rahn, Guzman-Karñsson, Sweatt, 2013).

Siendo que la memoria a largo plazo se estabiliza a través de un proceso llamado consolidación, que convierte la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo. Una característica distintiva del proceso de consolidación es el requisito para la expresión de genes de novo, ya sea bloqueando la transcripción o traducción en la amígdala sin afectar a la retención a corto plazo. Varias cascadas de señalización intracelular son cruciales para la plasticidad sináptica y el éxito en la formación de la memoria en la amígdala, pero no está claro cómo estas cascadas de señalización se integran en el programa coordinado de la expresión génica necesaria para producir alteraciones sinápticas específicas necesarias para la memoria a largo plazo exitosa (Reinhard, Kriz, Galic, Angliker, Rajalu, Vogt y Ruegg, 2016).

Es por ello que los mecanismos epigenéticos son particularmente adecuados para proporcionar el tipo de regulación precisa, bidireccional de la expresión génica y la función celular requerida para la formación de la memoria y cambios a largo plazo en el comportamiento. Cuando se produce un evento de aprendizaje, los mecanismos epigenéticos probablemente apagan los genes que restringen la memoria, y al mismo tiempo permiten la expresión de los genes para establecer cambios duraderos en la función celular requerida para la memoria a largo plazo (Phan y Bieszcza, 2016).

Otros mecanismos epigenéticos estudiados han sido los micro ARN (miARNs) que son una pequeña molécula del ARN no codificante (que contiene alrededor de 22 nucleótidos) la cuales se encuentran en plantas, animales y algunos virus, que funciona en el silenciamiento de ARN, y la regulación post-transcripcional de la expresión génica, por lo que se ha analizado su implicación en los procesos de aprendizaje y memoria, la plasticidad sináptica, y la disfunción cognitiva. Por ejemplo, se ha estudiado en miR-134 que se enriquece en el compartimiento sinaptodendrítico en las neuronas del hipocampo, cuando se encuentra con las proteínas relacionadas con la actina que regulan la columna vertebral del desarrollo. Debido a que la actina es un importante componente del cito esquelético de las espinas dendríticas y su polimerización, es necesaria para la regulación de la estructura y la plasticidad funcional, así como la formación de la memoria, siendo son muy adecuado para ejercer un estricto control regulador sobre la plasticidad estructural (Sullivan, Vaissière, Miller, 2015; Zovic y Sweatt, 2012).

En este sentido, es indispensable la modificación de las histonas nucleares, ya que reciben señales celulares e integran esta información molecular en la transcripción y traducción de señales que modulan la plasticidad sináptica, para ello la unión del receptor glutamato a un N-metil-D-aspartato (NMDAR) (Zylberberg, Dehaene, Mindlin y Sigman, 2009), lo cual abre el canal catiónico que permite el flujo de Sodio (Na<sup>+</sup>)/Calcio (Ca<sup>2+</sup>) en las células causando un aumento en la concentración intracelular de los niveles de Na<sup>+</sup>/ Ca<sup>2+</sup> (Takahashi y

Yoshino, 2015). El aumento de  $Ca^{2+}$  dentro de la neurona activa  $Ca^{2+}$  lo cual produce calmodulina quinasa II (CaMKII), que se trata de un mediador importante de muchos procesos biológicos, incluyendo aprendizaje y la memoria. Una característica notable de esta quinasa es que puede actuar como un interruptor de proteína; una vez activado por  $Ca^{2+}$ /CAM, la enzima puede auto fosforizarse en T286, que es un evento que hace que la actividad de CaMKII persista incluso después de que la concentración de  $Ca^{2+}$  cae a un nivel de línea de base, lo cual es una característica importante para la retención en la memoria. (Mizunami, Nemoto, Terao, Hamanaka y Matsumoto, 2014; Chang, Lee, Hou, Lin, Lai, Chien, Chang, Cheng, Lien, y Chern, 2016). Aunque cabe mencionar que la fosforilación en uno o más sitios pudiera alterar la conformación de proteínas diana que repercuten en el funcionamiento o la interacción con otras proteínas, este es un proceso variable que permite la señalización flexible, pero que ha de considerarse en los problemas de la memoria (Chay, Zamparo, Koschinski, Zaccolo, Blackwell, 2016; Giese y Mizuno, 2013; Trollope Gutiérrez-Mecinas Mifsud, Collins, Saunderson, Reul, 2012; Voglis y Tavernarakis, 2006).

La afluencia de  $Ca^{2+}$  permite la unión de los glucocorticoides, con lo cual se une a la proteína CREB (CBP) la cual se activa en el hipocampo y neuronas corticales. A diferencia del glutamato, los glucocorticoides pueden unirse a un receptor citoplasmático y una vez activado, parecen tener un papel en la formación de la memoria (Mizunami, Nemoto, Terao, Hamanaka, y Matsumoto, 2014). Se ha demostrado que la proteína quinasa A (PKA) y los glucocorticoides de señalización Ras/Raf/MEK/ERK interactúan con el sistema noradrenérgico en la amígdala basolateral, lo que resulta en una mayor activación de la vía de PKA, por lo que se ha demostrado que después de la inducción de glutamato, el flujo de  $Ca^{2+}$  con la unión de receptores de glucocorticoides produce CREB y esto ha sido implicado en la maduración de hipocampo y la plasticidad neuronal (Chang, Lee, Hou, Lin, Lai, Chien, Chang, Cheng, Lien y Chern, 2016). A diferencia, los inhibidores de la histona desacetilasa

(HDAC) promueven la acetilación de la histona y se ha propuesto que ello cambia la arquitectura sináptica de las dendritas, lo que permite nuevas sinapsis durante la formación de la memoria (Griffith, 2004); sin embargo, si los HDAC se sobre expresan, pueden producir déficits en el aprendizaje y la memoria (Augustine, Santamaría y Tanaka, 2003).

A ello se agregan isoformas predominantes de los canales de calcio conocidos como canales de calcio tipo L (CCTL) denominados Cav1.2 y Cav1.3, que se encuentran en el sistema nervioso central que muestran una expresión generalizada en varias regiones del cerebro, tales como la corteza cerebral, la amígdala, el cerebelo y el hipocampo, por lo que se ha reconocido que las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo L regulan la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica, y la transcripción de genes a nivel neuronal, así como la transcripción de genes asociados con los cambios a largo plazo en la plasticidad sináptica, la proliferación celular, la muerte celular programada. En este sentido se destaca el papel importante que esto juega en el rendimiento cognitivo dependiente del hipocampo (Berger y Bartsch, 2014; Tirapu Ustároz, Grandi, 2016); pues se ha encontrado que los canales de calcio tipo L en las poblaciones celulares en las fases finales de la neurogénesis, regulan la supervivencia de progenitores neuronales y la maduración funcional a nivel neuronal. El papel de los canales de calcio tipo L, especialmente de Cav1.3, y su relación con los receptores GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) pudieran estar implicados en el mantenimiento y la activación de hipocampo, además de que pueden ser parte de la misma vía de señalización para el mantenimiento de células madre, lo cual es crítico para el proceso de memoria (Marschallinger, Sah, Schmuckermair, Unger, Rotheneichner, Kharitonova, Waclawiczek, Gerner, Jaksch-Bogensperger, Berger, Striessnig, Singewald, Coillard-Desres, Aigner, 2015), pues los canales Cav1.3 parecen estar involucrados en la consolidación de recuerdos del miedo, así como en los mecanismos neurodegenerativos asociados con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (Berger y Bartsch, 2014).

Todo ello implica la necesidad de la activación del receptor glucocorticoide (GR, GCR) también conocido como NR3C1 en las neuronas durante la fase de consolidación y formación de la memoria, lo cual parece permitir la fijación de la información. A partir de ello el receptor glucocorticoide intracelular una vez unido a la hormona glucocorticoide, se dimeriza y se transloca en el núcleo donde puede actuar como factor de transcripción mediante la unión a elementos de respuesta en la región sensible a los glucocorticoides. También interactúa con diversas moléculas de señalización lo cual puede incluir factores de transcripción o modificadores de enzimas (Ge, Dong, Bagot, Howland, Phillips, Wong y Wang, 2010), hay evidencia que sugiere que las alteraciones en la regulación del eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal (HHA) y un elevado número de receptores de glucocorticoide representan un factor de riesgo para comenzar, por ejemplo, trastornos como el de estrés postraumático, que implica un loop en la memoria (Dzib-Goodin, Jiménez, Estévez y Sanders, 2016). De ahí que existan diferencias individuales en el número receptores glucocorticoides y el mecanismo por el cual los recursos genéticos influyen en el riesgo de trastorno siguen sin conocerse del todo, aunque se encuentra que la tensión inducida por los receptores son por lo general más pronunciados en hombres (Kwapis y Wood, 2014).

### Declinación de la memoria

La disminución de la memoria episódica, la cual se refiere a la recolección consciente de los acontecimientos personales que han ocurrido en un tiempo y espacio, ha sido ampliamente considerada como el sello cognitivo de la enfermedad de Alzheimer. No solo se refiere a los procesos de codificación simple o de recuperación de eventos, sino también al contexto en el que un evento ha ocurrido y la experiencia subjetiva asociada a ello. Esto es especialmente importante en la disminución de los procesos de memoria que los pacientes con Alzheimer experimentan, que no se limita a la memoria declarativa verbal o espacial, sino a la omisión al recordar

el contexto de un evento (por ejemplo, cómo, dónde, y cuándo) y también la experiencia subjetiva de recordar (por ejemplo, revivir, emoción y sentimientos durante el recuerdo episódico), así como en diferentes condiciones de recuperación, incluyendo el recuerdo libre, recuerdo con clave, y el reconocimiento (El Haj, Antoine, Amouyel, Lamberts, Pasquier y Kapogiannis, 2016).

En el envejecimiento normal, la disminución en el volumen del hipocampo se asocia generalmente con una disminución de la memoria episódica (Tirapu Ustároz, Grandi, 2016). A medida que aumenta la edad, el cerebro sufre una disminución de recursos, y la influencia de la genética sobre la cognición se vuelve cada vez aparente. Las variaciones genéticas pueden explicar las diferencias la capacidad cognitiva general de un individuo. En los seres humanos, un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) nombrado FNDC Val66Met polimorfismo o SNP rs6265, causa un cambio en la valina (Val) o bien sustitución de metionina (Met) en el codón 66, que reduce la secreción y distribución del FNDC en el cerebro que afecta el funcionamiento de la memoria episódica, al reducir el volumen del hipocampo. El alelo Met ejerce su efecto al impactar el tráfico intracelular y la secreción dependiente de la actividad de factor neurotrófico derivado del cerebro. Esto se asocia con una reducción de la neurogénesis y dificultades cognitivas leves (Snigdha, Prieto, Petrosyan, Loertscher, Dieskau, Overman y Cotman, 2016).

A ello se agrega que el factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual es un miembro de la familia del factor de crecimiento nervioso, desempeña un papel importante en la neurogénesis, y está implicado en diversos procesos moleculares en el sistema nervioso central, pero que nivel de expresión es más alto en el hipocampo, el cual como ya se ha mencionado es una región clave de la plasticidad neuronal, así como de la neurogénesis adulta, y ha sido muy estudiado por su importante papel en el aprendizaje y memoria a largo plazo (Snigdha, Prieto, Petrosyan, Loertscher, Dieskau, Overman y Cotman, 2016; Canivet, Albinet, André, Pylouster, Rodríguez-Ballesteros, Kitzis y Audiffren, 2015). Estudios post-mortem en humanos

encuentran que la neurogénesis del hipocampo se produce continuamente hasta una edad muy avanzada. Los estudios encontraron que los cambios en el volumen del hipocampo se correlacionaron con la capacidad cardiovascular y con la eficacia en pruebas de memoria, lo que parece implicar la relación entre miARN, la actina y los glucocorticoides (Duzel, van Praag y Sendtner, 2016).

Desde el punto de vista genético la apolipoproteína E APOE  $\epsilon 4$  es factor de riesgo genético más conocido para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con los estudios de neuroimagen, el alelo APOE  $\epsilon 4$  se asocia con la función cerebral alterada localizada en la comunicación funcional entre los hemisferios (Xiao, Tiantian, Xiaojun, Peiyu, Quanquan, Zhujing, Xinfeng, Yunlu, Xiaojun, Ruirui, Minming, 2016). La APOE es un gen en el cromosoma 19, el cual tiene tres alelos principales ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ). Aunque existe un acuerdo general acerca del papel de la APOE  $\epsilon 4$  en el inicio de la enfermedad, este efecto puede estar relacionado con el proceso de mantenimiento y reparación genético, su efecto sobre el depósito y eliminación de los  $\beta$ amyloides y la fosforilación de tau, ya que la presencia de la APOE  $\epsilon 4$  no sólo se asocia con la aceleración de la deposición de  $\beta$ amyloides, sino también con la atrofia y disfunción de las redes del hipocampo, por lo que una de las consecuencias clínicas de la disfunción del hipocampo en la enfermedad de Alzheimer es la amnesia anterógrada, que implica la incapacidad para formar nuevos recuerdos (El Haj, Antoine, Amouyel, Lamberts Pasquier, Kapogiannis, 2016; Xiao, Tiantian, Xiaojun, Peiyu, Quanquan, Zhujing, Xinfeng, YunLu, Xiaojun, Ruirui, Minming, 2016; Olofsson, Josefsson, EkströmWilson, Nyberg, Nordin, Nordin Adolfsson, Adolfsson, y Nilsson, Larsson, 2016).

Por otro lado, se encuentra el gen WWC1 (KIBRA proteína también conocida como proteína riñón y cerebro, la cual contiene el dominio WW-1 (WWC1) ha sido genéticamente asociada con el rendimiento de la memoria episódica, y se ha demostrado que interactúa de forma atípica con la proteína quinasa PKMf, la cual se almacena en las dendritas (Vogt-Eisele, Krüger, Duning, Weber, Spoelgen, Pitzer, Plaas, Eisenhardt, Meyer, Vogt,

Krieger, Handwerker, Wennmann, Weide, Skryabin, Klugmann, Pavenstädt, Huentelmann, Kremerskothen y Schneider, 2014)

Por supuesto, no es posible olvidar el papel de la Proteína Precursora Amiloide (PPA) en el sistema nervioso central, ya que actualmente se han propuesto una variedad de funciones, incluyendo la extensión de axones, sinaptogénesis y plasticidad sináptica, sin embargo el mecanismo molecular por el cual esta proteína ejecuta sus funciones a nivel neuronal es aún es un tema de investigación. La asignación de la PPA en la zona activa pre-sináptica a nivel del proteoma, identifica a la proteína precursora amiloidea como parte de la comunicación neuronal y la red de señalización, ya que esta zona es el escenario central, donde las vesículas sinápticas liberan su neurotransmisor en la hendidura sináptica, después de la llegada de un potencial de acción, así como del proceso de acoplamiento y fusión de calcio activado durante la comunicación neuronal y la transducción de señales es altamente dependiente de la zona activa pre-sináptica (Laßek, Weingarten, Wegner, Mueller, Rohmer, Baeumilsberger, Arrey, Hick, Ackermann, Acker-Palmer, Koch, Muller, Karas, Volkmandt, 2016; Augustine, Santamaría, Tanaka, 2003).

## Conclusiones

El proceso de memoria se hizo necesario evolutivamente debido a una necesidad de las especies para crear marcas espacio-temporales, que permitieran reconocer espacios seguros con abundancia de alimentos u otros recursos necesarios para la pervivencia, de ahí que se comenzó con el desarrollo insipiente de marcas ambientales que permitieron la localización rápida de comida y refugio cuando las especies comenzaron a tener mayor movimiento en sus acciones.

Siendo que el movimiento eventualmente se volvió más sofisticado, debido a un desarrollo mayor a nivel cerebral y las necesidades a nivel ambiental, la memoria se entrelazó además con otros procesos como el estrés, el sueño, la atención y en el caso de los humanos, con el

lenguaje lo cual definió la necesidad de tiempos verbales que permiten dar sentido de tiempo y espacio de los eventos vividos, futuros o presentes. El uso de todos estos recursos supone una amplia gama de marcadores genéticos necesarios para el soporte de la misma, por lo que se reconoce como un proceso multisensorial que trabaja de manera conjunta, que implicó para las especies la creación de canales atencionales entrelazados para poder validar la información proveniente del entorno.

Lejos de la simpleza que plantean los estudios cognitivos respecto a la existencia de procesos sucesivos que se establecen en bloques definidos, como otros procesos cerebrales y ante la sofisticación de respuestas a nivel cognitivo requeridas en el ambiente, la memoria requirió de la creación de procedimientos comunicados no solo a nivel estructural o neuroquímico, sino molecular, que se relacionan con otros procesos como el lenguaje, el movimiento, el sueño y el estrés, debido a la necesidad de recabar la mayor cantidad de información multisensorial que en general tiene como centro el hipocampo, para crear estrategias adaptativas. De ahí la dificultad para desentrañar el misterio del procesamiento de la memoria, pues cada uno de los bloques de información que se requieren son altamente sofisticados e implican un reto científico en si mismo, por lo que los distintos equipos de investigación alrededor del mundo se centran en uno de los procesos, sin la posibilidad de hacer un mapa lo suficientemente claro.

Aun cuando existen distintas patologías que brindan datos, muchos de ellos son sesgados. Dentro de los dos grandes grupos de patología se pueden señalar dos: en primer lugar el estrés post traumático que se relaciona con comportamientos defensivo-adaptativos que pueden variar ampliamente entre especies, y por lo general se rigen por la percepción de proximidad de una amenaza, y las opciones de comportamiento dictadas por el medio ambiente.

Debido a ello, se establecen recuerdos para los aspectos emocionales y contextuales del evento estresante, los cuales requieren la intervención de la amígdala, el hipocampo y de hormonas glucocorticoides,

las cuales aumentan la formación de los recuerdos, lo que indica que la respuesta al estrés, es esencial para el aprendizaje y la memoria. Por supuesto, es importante que el sistema sea capaz de responder al estrés adaptativo a través de una red de activación fiable, pero lo suficientemente flexible como para producir diversas acciones de comportamiento, por lo que también debe ser transitoria, para proteger los recursos corporales críticos como la digestión, cuando la amenaza se desvanece, lo cual es esencial para la pervivencia de un organismo. Sin embargo, ante eventos extremos, el mismo proceso lleva a la formación de los recuerdos traumáticos que son perjudiciales y conducen a trastornos psiquiátricos.

El segundo grupo de trastornos son las demencias, que al contrario, se caracterizan por el borrado sistemático de la memoria. Si bien existe un proceso de envejecimiento normal, la disminución en el volumen del hipocampo se asocia generalmente con la declinación de la memoria episódica. A medida que aumenta la edad, el cerebro sufre una disminución de recursos, y la influencia de la genética sobre la cognición se vuelve cada vez aparente, por lo que las variaciones genéticas pueden explicar las diferencias la capacidad cognitiva general de un individuo. De este modo, la investigación se centra en la participación de los canales de calcio, el papel de los glucocorticoides, la apolipoproteína E APOE  $\epsilon 4$ , los canales de calcio tipo L, las enzimas, especialmente las kinasas y por supuesto, los procesos epigenéticos, que llevan a la conclusión que la memoria a largo plazo requiere de procesos de plasticidad en la traducción y transducción de la información a nivel proteínico, lo que pone de manifiesto la volatilidad en la forma en que el proceso se lleva a cabo y por supuesto, el impacto en el aprendizaje, que depende de la memoria, para crear patrones de respuesta estables como respuesta al ambiente.

A nivel estructural se reconoce a la corteza prefrontal ventromedial como un puente de la conectividad funcional entre el hipocampo y núcleo lateral de la amígdala, que son áreas ricas en transmisores, receptores, mensajeros intracelulares, genes y productos génicos

que han sido implicados en los procesos de memoria, ya que favorecen el fortalecimiento de sinapsis entre las neuronas aferentes sensoriales, lo cual es crítico para el aprendizaje, específicamente para las memorias emocionales en comparación con estímulos neutrales. En general, regiones anteriores del complejo del hipocampo, incluyendo la corteza entorrinal, son los principales puntos de entrada y están implicados en la codificación de nuevos recuerdos; mientras que las regiones posteriores son áreas de salida relacionadas con la recuperación y consolidación de la memoria.

En tal sentido, no se puede dejar de lado que la estimulación del hipocampo induce la activación de las células dependientes del receptor **ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico**, que media la transmisión directa con la red entre el hipocampo, la corteza prefrontal ventromedial, y la amígdala lateral, por lo que se reconocen 4 procesos críticos: 1) la señalización del glutamato; 2) la inhibición GABAérgica; 3) la activación de la quinasa intracelular; y 4) la liberación de neurotransmisores moduladores/neuropéptidos, todos ellos importantes para la consolidación, y mantenimiento de la memoria que implican una gran sofisticación en el sistema que requiere del apoyo de procesos genéticos y epigenéticos que son particularmente adecuados para proporcionar el tipo de regulación precisa, bidireccional de la expresión génica y la función celular requerida para la formación de la memoria y cambios a largo plazo en el comportamiento.

Todo ello lleva a la conclusión de que los procesos de memoria y aprendizaje son altamente dinámicos, que se adaptan al ambiente cambiante, y que requiere de la relación espacio-temporal para dejar una huella útil y con ello crear estrategias evolutivas para las especies con fines de adaptación al ambiente, a través de respuestas específicas y flexibles, mismas que se pueden encontrar en diversas especies bajo distintas formas de sofisticación, y que en el humano se regula a través de procesos cognitivos complejos como el lenguaje y el uso de signos. Todo ello bajo procesos

epigenéticos que aún no se explican del todo, pues reclutan distintos procesos bioquímicos desde proteínas, enzimas, neurotransmisores, glucocorticoides y canales de calcio que crean una intrincada relación con otros procesos importantes para la pervivencia. 

Received: 01/09/2016

Accepted: 28/12/2016

## REFERENCIAS

- Allman, MJ., and Mareschal, D. (2016) Possible evolutionary and developmental mechanisms of mental time travel (and implications for autism) *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, 220-225.
- Augustine, GJ., Santamaría, F., Tanaka, K. (2003) Local calcium signaling in neurons. *Neuron*, 40, 331-346.
- Behrendt, RP. (2013) Conscious experience and episodic memory: hippocampus the crossroads. *Frontiers in Psychology*, doi: 10.3389/fpsyg.2013.00304
- Berger, SM., Bartsch, D. (2014) The role of L-type voltage-gated calcium channels Cav1.2 and Cav1.3 in normal and pathological brain function. *Cell and Tissue Research*, 357(2), 463-476.
- Bernate-Navarro, M., Baquero-Vargas, MP., Soto-Pérez, F. (2009) Diferencias en los procesos de atención y memoria en niños con y sin estrés postraumático. *Cuadernos de Neuropsicología*, 3(1), 104-115.
- Brzdąk, P., Włodarczyk, J., Mozrymas, JW., Wójtowicz, T. (2016) Matrix metalloprotease 3 activity supports hippocampal ESP-to-spike plasticity following patterned neuronal activity via the regulation of NMDAR function and calcium flux. *Molecular Neurobiology*, doi:10.1007/s12035-016-9970-7
- Canet-Juric, L., Introzzi, I., Andrés, ML., Stelzer, F. (2016) La contribución de las funciones ejecutivas a la autorregulación. *Cuadernos de Neuropsicología*, 10(2) 106-128. DOI: 10.7714/CNPS/10.2.206
- Canivet, A., Albinet CT., André, N., Pylouster, J., Rodríguez-Ballesteros, M., Kitzis, A., and Audiffren, M. (2015) Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. *European Review of Aging Activity*, 12(15), DOI 10.1186/s11556-015-0159-2.
- Chalita, MA., Lis, D. (2015) Bio-connectionist model based in the thalamo-cortical circuit. *Cuadernos de Neuropsicología*, 9(2) 70-102, DOI: 10.7714/cnps/9.2.204
- Chang, CP., Lee, CT., Hou, WH., Lin, MS., Lai, HL., Chien, CL., Chang, C., Cheng, PL., Lien, CC., & Chern, Y. (2016) Type VI adenylyl cyclase negatively regulates GluN2B-mediated LTD and spatial reversal learning. *Nature Scientific Reports*, 6 (22529), DOI: 10.1038/srep22529.
- Chay, A., Zamparo, I., Koschinski, A., Zaccolo, M., Blackwell, K. (2016) Control of  $\beta$ AR-and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-dependent cAMP dynamics in hippocampal neurons. *Plos Computational Biology*, DOI:10.1371/journal.pcbi.1004735.
- Croft, W., Dobson, KI., and Bellany, TC. (2015) Plasticity of neuron-glia transmission: equipping glia for long-term integration of network activity. *Neural Plasticity*, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/765792>.
- Dong, Z., Gong, B., Li, H., Bai, Y., Wu, X., Huang, Y., He, W., Li, T., and Wang, YT. (2012) Mechanisms of hippocampal long-term depression are required for memory enhancement by novelty exploration. *The Journal of Neuroscience*, 32(35), 11980-11990.
- Duzel, E., van Praag, H., and Sendtner, M. (2016) Can Physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?. *Brain*, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv407>
- Dzib-Goodin, A., Jiménez, EK., Estévez, R., y Sanders, L. (2016) Sistemas biológicos involucrados en el trastorno de estrés post traumático. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 17(5) 83-87.

- Dzib-Goodin, A., y Yelizarov, D. (2016) Evolución del circuito movimiento-acción y su importancia para el aprendizaje. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 11(1), 35-39.
- Dzib-Goodin, A. (2013a) La arquitectura cerebral responsable del proceso de aprendizaje. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 14(2), 81-85.
- Dzib-Goodin, A. (2013b) La evolución del aprendizaje: más allá de las redes neuronales. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 8(1), 20-25
- El Haj, M., Antoine, P., Amouyel, P., Lamberts, J.C., Pasquier, F., Kapogiannis, D. (2016) Apo lipoprotein E (APOE)  $\epsilon 4$  and episodic memory decline in Alzheimer's disease: A review. *Ageing Research Reviews*, 27, 15-22.
- Farina, F.R., Commins, S. (2016) Differential expression of immediate early genes Zif268 and c-Fos in the hippocampus and prefrontal cortex following spatial learning and glutamate receptor antagonism. *Behavioural Brain Research*, 307, 194-198.
- Flore, G., Di Ruberto, G., Parisot, J., Sannino, S., Russo, F., Illingworth, E.A., Studer, M., and De Leonibus, E. (2016) Gradient COUP-TFI expression is required for functional organization of the hippocampal septo-temporal longitudinal axis. *Cerebral Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhv336, 1-15.
- Ge, Y., Dong, Z., Bagot, R.C., Howland, J.G., Phillips, A.G., Wong, T.P., and Wang, Y.T. (2010) Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 10(38), 16697- 16702.
- Gert, R.J.C., Schachtman, T.R. (2016) Electrophysiological CNS-processes related to associative learning in humans. *Behavioural Brain Research*, 296, 211-232.
- Giese, K.P., and Mizuno, K. (2013) The roles of protein kinases in learning and memory. *Learning & Memory*, 20(10), 540-552.
- Gilson, M., Deliens, G., Leproult, R., Bodart, A., Nonclercq, A., Ercek, R., and Peigneux, P. (2016) REM-enriched naps are associated with memory consolidation for sad stories and enhance mood-related reactivity. *Brain Science*, 6, doi:10.3390/brainsci6010001.
- Griffith, L.C. (2004) Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II: an unforgettable kinase. *The Journal of Neuroscience*, 24(39), 8391- 8393.
- Harrison, T.M., Burggren, A.C., Small, G.W., and Bookheimer, S.Y. (2016) Altered memory-related functional connectivity of the anterior and posterior hippocampus in older adults at increased genetic risk for Alzheimer's Disease. *Human Brain Mapping*, 37(1), 366-380.
- Hellmich, C., Durant, C., Jones, M.W., Timpson, N.J., Bartsch, U., and Corbin, L.J. (2015) Genetics, sleep and memory: a recall-by-genotype study of ZNF804A variants and sleep neurophysiology. *BioMed Central Medical Genetics*, DOI 10.1186/s12881-015-0244-4.
- Ivanov, N.A., Tao, R., Chenoweth, J.G., Brantjen, A., Mighdoll, M.I., Genova, J.D., McKay, R.D., Jia, Y., Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., Hyde, T.M., Jaffe, A.E. (2016) Strong components of epigenetic memory in cultured human fibroblasts related to site of origin and donor age. *Plos Genetics*, 12(2), e1005819.doi:10.1371/journal.pgen.1005819
- Iriki, A., & Taoka, M. (2011) Triadic (ecological neural, cognitive) niche construction scenario of human brain evolution extrapolating tool use and language from the control of reaching actions. *Philosophical Transactions of the Royal Society, Biological Science*, 367(1585). doi: 10.1098/rstb.2011.0190

- Kim, J., Szinte, JS., Boulware, MI., and Frick, KM. (2016) 17  $\beta$ -Estradiol and agonist of G-protein-coupled estrogen receptor enhance hippocampal memory via different cell-signaling mechanisms. *The journal of neuroscience*, 36(11), 3309-3321.
- Kobayashi, K., Nakano, S., Amano, M., Tsubol, D., Nishioka, T., Ikeda, S., Yokoyama, G., Kaibuchi, K., and Mori, I. (2016) Single-cell memory regulates a neural circuit for sensory behavior. *Cell Reports*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.11.064>
- Koshibu, K., Gräff, J., and Mansuy, IM. (2011) Nuclear protein phosphatase-1: an epigenetic regulator of fear memory and amygdala long-term potentiation. *Neuroscience*, 173, 30-36.
- Kwapis, J., and Wood, MA. (2014) Epigenetic mechanisms in fear conditioning: implications for treating post-traumatic stress disorder. *Cell Press*, 37(12), 706-720.
- Laßek, M., Weingarten, J., Wegner, M., Mueller, BF., Rohmer, M., Baeumilsberger, D., Arrey, TN., Hick, M., Ackermann, J., Acker-Palmer, A., Koch, I., Muller, U., Karas, M., Volkmandt, W. (2016) APP is a context-sensitive regulator of the hippocampal presynaptic active zone. *Plos Computational Biology*, DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004832>
- Liu, MG., Li, HS., Li, WG., Wu, YJ., Deng, SN., Huang, C., Maximyuk, O., Sukach, W., Krishtal, O., Zhu, MX., Xu, TL. (2016) Acid-sensing ion channel 1<sup>a</sup> contributes to hippocampal LTP inductibility through multiple mechanism. *Nature: Scientific Reports*, DOI: 10.1038/srep23350.
- Llewelyn, S. (2016) Dream to predict? REM dreaming as a prospective coding. *Frontiers in Psychology*, doi: 10.3389/fpsyg.2015.01961
- Llewelyn, S., Hobson, JA. (2015) Not only...but also: REM sleep creates and NREM stage 2 instantiates landmark junctions in cortical memory networks. *Neurobiology of learning and memory*, 122, 69-87.
- Mammarella, N., Di Domenico, A., Palumbo, R., Fairfield, B. (2016) Noradrenergic modulation of emotional memory in aging. *Ageing Research Reviews*, 27, 61-66.
- Marschallinger, J., Sah, A., Schmuckermair, C., Unger, M., Rotheneichner, P., Kharitonova, M., Waclawiczek, A., Gerner, P., Jaksch-Bogensperger, H., Berger, S., Striessnig, J., Singewald, N., Cooillard-Desres, S., Aigner, L. (2015) The L-type calcium channel Cav1.3 is required for proper hippocampal neurogenesis and cognitive functions. *Cell Calcium*, 58(6), 606-616.
- Miller, CA., and Sweatt, JD. (2007) Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 53, 857-869.
- Mizunami, M., Nemoto, Y., Terao, K., Hamanaka, Y., Matsumoto, Y. (2014) Roles of calcium/calmodulin-dependent kinase II in long-term memory formation in crickets. *Plos One*, 9(9), e107442. doi:10.1371/journal.pone.0107442
- Moraga-Amaro, R., González, H., Ugalde, V., Donoso-Ramos, JP., Quintana-Donoso, D., Lara, M., Morales, B., Rojas, P., Pacheco, R., Stehberg, J. (2016) Dopamine receptor D5 deficiency results in a selective reduction of hippocampal NMDA receptor subunit NR2B expression and impaired memory. *Neuropharmacology*, 103, 222-235.
- Nieuwenhuis, ILC., Takashima, A. (2010) The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation. *Behavioural Brain Research*, doi:10.1016/j.bbr.2010.12.009.
- Nieuwenhuis, IL., Takashima, A., Oostenveld, R., McNaughton, BL., Fernández, G., and Jensen, O. (2011) The neocortical network representative associative memory reorganizes with time in a process engaging the anterior temporal lobe. *Cerebral Cortex*, doi:10.1093/cercor/bhr338.

- Olofsson, JK., Josefsson, M., Ekström, I., Wilson, D., Nyberg, L., Nordin, S., Nordin Adolfsson, A., Adolfsson, R., Nilsson, LG., Larsson, M. (2016) Long-term episodic memory decline is associated with olfactory deficits only in carriers of ApoE-  $\epsilon$ 4. *Neuropsychologia*, 85, 1-9.
- Orban de Xivry, JJ., Lefèvre, P. (2015) formation of model-free motor memories during motor adaptation depends on perturbation schedule. *Journal of Neurophysiology*, 113(7), 2733-2741.
- Phan, MI., Bieszczad, KM. (2016) Sensory cortical plasticity participates in the epigenetic regulation of robust memory formation. *Neural Plasticity*, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7254297>.
- Purcell, AL., Carew, TJ. (2003) Tyrosine Kinases, synaptic plasticity and memory: insights from vertebrates and invertebrates. *Trends in Neurosciences*, 26(11), 625-630.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. (2001) *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates: Long-Term Synaptic Potentiation. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10878/>
- Oikkonen, J., Kuusi, T., Peltonen, P., Raijas, P., Ukkola-Vuoti, L., Karma, K., Onkamo, P., Järvelä, I. (2016) Creative activities in music-a genome wide linkage analysis. *Plos One*, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148679>
- Rahn, EJ., Guzman-Karřsson, MC., Sweatt, D. (2013) Cellular, molecular, and epigenetic mechanism in non-associative conditioning for pain and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 105, 135-150. <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.nlm.2013.06.008>
- Reinhard, JR., Kriz, A., Galic, M., Angliker, N., Rajalu, M., Vogt, KE., & Ruegg, MA. (2016) The Calcium sensor Copine-6 regulates spine structural plasticity and learning and memory. *Nature Communications*, DOI: 10.1038/ncomms11613.
- Reynolds, GD., and Romano, AC. (2016) The development of attention systems and working memory in infancy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10(15) doi: 10.3389/fnsys.2016.00015.
- Reynolds, GD., Bahrack, LE., Lickliter, R., and Guy, MW. (2014) Neural correlates of intersensory processing in five – month old infants. *Developmental Psychobiology*, 56(3), 355-372.
- Riley, MR., and Constantinidis, C. (2016) Role of prefrontal persistent activity in working memory. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, doi: 10.3389/fnsys.2015.00181
- Sullivan, SE., Vaissière, T., Miller, CA. (2015) Neuroepigenetic regulation of pathogenic memories. *Neuroepigenetics*, 1, 28-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nepig.2014.10.003>
- Snigdha, S., Prieto, GA., Petrosyan, A., Loertscher, BM., Dieskau, AP., Overman, LE., and Cotman, CW. (2016) H3K9me3 inhibition improves memory, promotes spine formation, and increases BDNF levels in the aged hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 36(12), 3611-3622.
- Stankiewicz, AM., Swiergiel, AH., Lisowski, P. (2013) Epigenetics of stress adaptation in the brain. *Brain Research Bulletin*, 98, 76-92
- Szapiro, G., Izquierdo, LA., Alonso, M., Barros, D., Paratcha, G., Ardenghi, P., Pereira, P., Medina, JH., Izquierdo, I. (2000) Participation of hippocampal metabotropic glutamate receptors, protein kinase A and mitogen-activated protein kinases in memory retrieval. *Neuroscience*, 99(1), 1-5.
- Tirapu Ustárroz, J., Grandi, F. (2016) Sobre la memoria de trabajo y la memoria declarativa: propuesta de una clarificación conceptual. *Cuadernos de Neuropsicología*, 10(3) 13- 31 DOI: 10.7714/CNPS/10.3.201
- Trinh, MA., Klann, E. (2013) Translational control by eIF2 $\alpha$  kinases in long lasting synaptic plasticity and long-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 105, 93-99.

- Takahashi, I., and Yoshino, M. (2015) Functional coupling between sodium-activated potassium channels and voltage-dependent persistent sodium currents in cricket Kenyon cells. *Journal of Neurophysiology*, 114, 2450-2459.
- Trollope, AF., Gutiérrez-Mecinas, M., Mifsud, KR., Collins, A., Saunderson, EA., Reul, JMHM. (2012) Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation. *Experimental Neurology*, 233, 3-11.
- Van der Zee, EA. (2015) Synapses, spines and kinases in mammalian learning and memory, and the impact of aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 50, 77-85.
- Voglis, G., & Tavernarakis, N. (2006) The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity. *European Molecular Biology Organization Reports*, 7(11), 1104- 1109.
- Vogt-Eisele, A., Krüger, C., Duning, K., Weber, D., Spoelgen, R., Pitzer, C., Plaas, C., Eisenhardt, G., Meyer, A., Vogt, G., Krieger, M., Handwerker, E., Wennmann, DO., Weide, T., Skryabin, BV., Klugmann, M., Pavenstädt, H., Huentelmann, MJ., Kremerskothen, J., and Schneider, A. (2014) KIBRA (Kidney/BRAin protein) regulate learning and memory and stabilizes kinase M $\zeta$ . *Journal of Neurochemistry*, 128, 686-700.
- Voisey, J., Young, RM., Lawford, BR., Morris, CP. (2014) Progress towards understanding the genetics of posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 28, 873-883.
- Wang, WY., Liu, Y., Wang, HF., Tan, L., Sun, FR., Tan, MS., Tan, CC., Jiang, T., Tan, L., Yu, JT. (2016) Impacts of CD33 genetic variations on the atrophy rates of hippocampus and para hippocampal gyrus in normal aging and mild cognitive impairment. *Molecular Neurobiology*, DOI 10.1007/s12035-016-9718-4
- Xiao, L., Tiantian, Q., Xiaojun, X., Peiyu, H., Quanquan, G., Zhujing, S., Xinfeng, Y., YunLu, J., Xiaojun, G., Ruirui, S., Minming, Z. (2016) Decreased inter-hemispheric functional connectivity in cognitively intact elderly APOE  $\epsilon$ 4 carriers: a preliminary study. *Journal of Alzheimer Disease*, 50, 1137-1148: DOI 10.3233/JAD-150989.
- Yehuda, R., and LeDoux, J. (2007) Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron Review*, DOI 10.1016/j.neuron.2007.09.006
- Zovic, IB., and Sweatt, JD. (2012) Epigenetic mechanism in learning fear: Implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology Review*, doi:10.1038/npp.2012.79, 1-17.
- Zylberberg, A., Dehaene, S., Mindlin, GB., and Sigman, M. (2009) Neurophysiological bases of exponential sensory decay and top-down memory retrieval: a model. *Frontiers in Computational Neuroscience*, doi: 10.3389/neuro.10.004.2009.