

# Épigénétique et mémoire

Johannes Gräff, Tamara B. Franklin et Isabelle M. Mansuy

Brain Research Institute, Medical Faculty of the University of Zürich and Department of Biology, Swiss Federal Institute of Technology, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich, Switzerland

Auteur correspondant : Isabelle M. Mansuy, [mansuy@hifo.uzh.ch](mailto:mansuy@hifo.uzh.ch)

Reçu le 3 janvier 2010

**Résumé** – Le marquage épigénétique de la chromatine dans le cerveau a récemment été reconnu comme un mécanisme essentiel aux fonctions cérébrales comme l'apprentissage et la formation de la mémoire. Il permet aux cellules nerveuses, non seulement de répondre aux stimulations environnementales et de moduler leur profil d'expression génique, mais également de créer et maintenir une identité propre. Le code épigénétique est conféré par un ensemble de modifications covalentes appliquées sur les éléments de base de la chromatine, l'ADN et les protéines histones. Ces modifications sont catalysées par des enzymes spécifiques et des mécanismes adaptés, et comprennent la méthylation de l'ADN et de nombreuses modifications post-traductionnelles des protéines histones, telles que l'acétylation, la phosphorylation, la méthylation et l'ubiquitination. Elles sont à la fois stables et hautement dynamiques, et sont activées lors de la stimulation des circuits neuronaux mais peuvent persister longtemps. Leur étude chez des modèles animaux a démontré leur importance, et révélé une partie de leur mode de fonctionnement.

**Mots clés** : Régulation épigénétique / méthylation de l'ADN / modifications post-traductionnelles / histones / mémoire

**Abstract** – Epigenetics and memory.

The epigenetic marking of chromatin in the brain has recently been recognized as an essential mechanism for brain functions such as learning and memory formation. It allows nerve cells not only to respond to environmental stimuli and modulate their profile of gene expression, but also to establish and maintain their own identity. The epigenetic code is conferred by a set of covalent modifications on the basic elements of chromatin, DNA and histone proteins. These changes are catalyzed by specific enzymes and mechanisms, which include DNA methylation, and post-translational modifications of histone proteins such as acetylation, phosphorylation, methylation and ubiquitination. They are both stable and highly dynamic, and are triggered during stimulation of neuronal circuits but can also persist thereafter. Their study in animal models has demonstrated their importance, and revealed some of their modes of function.

**Key words**: Epigenetic regulation / DNA methylation / translational modifications / histones / memory

---

## Introduction

Le cerveau est l'un des organes les plus complexes du corps humain, dont le bon fonctionnement dépend du contrôle rigoureux des mécanismes de transmission

dans et entre les cellules nerveuses. Ces mécanismes sont multiples, et impliquent des cascades moléculaires et biochimiques variées dans les terminaisons nerveuses, mais également dans le corps cellulaire et le noyau. Ces voies de signalisation coordonnent les

circuits cérébraux, et permettent la gestion et le stockage d'informations, en particulier lors de l'apprentissage et de la formation de la mémoire.

Au cours des cinq dernières années, l'existence et l'importance de nouveaux mécanismes, impliquant le composant fondamental du génome, la chromatine, et dont les modes de fonctionnement sont encore méconnus dans le cerveau, ont été révélés. Ces mécanismes dits épigénétiques font appel à des voies de régulation inédites, encore peu étudiées dans le système nerveux. Ils permettent le contrôle de l'expression des gènes et recrutent la chromatine mais sont indépendants de la séquence des gènes elle-même. Ces mécanismes sont nucléaires, mais coopèrent avec les cascades moléculaires présentes dans les autres compartiments cellulaires.

Des recherches récentes ont conduit à l'identification de plusieurs composants de ces mécanismes épigénétiques dans le cerveau, et ont établi qu'ils contribuent de façon essentielle à l'activité neuronale. Leur implication dans des fonctions cérébrales complexes comme l'apprentissage et la formation de la mémoire, a également été mise en lumière. Leur dysfonctionnement dans le cerveau adulte est reconnu comme un facteur conduisant à des troubles comme des pertes de mémoire, et à des maladies comme le syndrome de Rett, le retard mental, l'autisme, ou encore des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou de Huntington et des maladies psychiatriques comme la dépression et la schizophrénie.

## Les modifications épigénétiques

Les processus épigénétiques sont le plus souvent définis comme des mécanismes permettant la régulation transitoire ou permanente de la fonction et de l'expression des gènes, qui impliquent la chromatine sans changement dans la séquence de l'ADN lui-même (Jaenisch & Bird, 2003; Bird, 2007). Ces mécanismes peuvent être transmis, à la fois lors de la mitose dans les cellules somatiques, et lors de la méiose dans les cellules germinales. Ils peuvent, par conséquent, contribuer aux composants héréditaires.

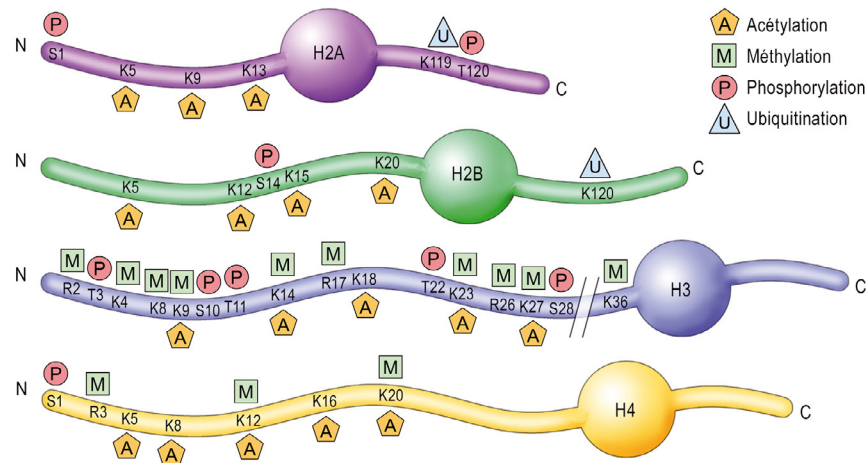
Du point de vue moléculaire, les mécanismes épigénétiques englobent, en premier lieu, des modifications biochimiques des constituants de base de la chromatine, l'ADN et les protéines histones, en particulier la méthylation de l'ADN et des modifications post-traductionnelles des histones. D'autres mécanismes impliquant des ARNs non codants, la protéine prion et des protéines analogues, ou le positionnement des nucléosomes interviennent également mais sont largement moins connus.

## Méthylation de l'ADN

La principale modification épigénétique intervenant au niveau de l'ADN est un processus de méthylation des résidus cytosine. La méthylation est covalente et se fait le plus souvent lorsque la cytosine se trouve dans un dinucléotide cytosine-guanine (CpG). Elle est présente sur toutes les parties des gènes bien qu'elle soit moins prononcée sur les îlots CpG, qui sont des séquences riches en C et G. Elle est catalysée par des enzymes spécifiques, les DNA méthyltransférases (DNMTs), qui existent sous plusieurs isoformes. Elle peut également être induite par des ARNs non codants, mais les mécanismes sont encore ignorés (Ooi *et al.*, 2009). La méthylation de l'ADN conduit généralement à l'inhibition de la transcription par des mécanismes complexes impliquant le blocage direct de la liaison des facteurs de transcription, et/ou le recrutement indirect de protéines répressives se liant aux CpG méthylés (*methyl-binding proteins*, Mbp). Ils sont associés à un remodelage de la chromatine et à son changement de conformation sous forme réprimée (Bird, 2002; Klose & Bird, 2006). Bien que la méthylation soit le plus souvent répressive, elle a cependant été impliquée dans le contrôle positif de l'activité transcriptionnelle. Le fait qu'elle existe sur des séquences promotrices et des régions codantes de gènes activement transcrits, ainsi que sur des gènes du chromosome X non inactivé, le suggère de façon non équivoque (Weber *et al.*, 2005, 2007; Fan *et al.*, 2006; Suzuki & Bird, 2008).

## Modifications post-traductionnelles des protéines histones

Outre la méthylation de l'ADN, les mécanismes de régulation épigénétique incluent des modifications post-traductionnelles des protéines histones. Les histones sont des protéines basiques associées à l'ADN, dont le rôle principal est de façonner la chromatine et de modeler sa structure. Cinq protéines histones principales constituent la chromatine, H1, H2A, H2B, H3 et H4. Elles sont composées d'une partie globulaire centrale et de terminaisons en C- et N-. Ces terminaisons ont une structure mobile qui se projette hors de la partie globulaire au travers des rainures principales et secondaires de l'hélice de l'ADN. Chaque partie des protéines histones est soumise aux modifications post-traductionnelles, le fragment N-terminal étant le plus abondamment modifié car le plus accessible (Tweedie-Cullen *et al.*, 2009). Ces modifications peuvent être de nature diverse et comprennent en premier lieu, l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, l'ubiquitination et la sumoylation. Elles sont présentes simultanément sur des résidus adjacents sur les mêmes protéines histones (figure 1).



**Fig. 1.** Schéma des diverses modifications post-traductionnelles sur les protéines histones (reproduit de Gräff & Mansuy, 2008).

L'ADP-ribosylation, la glycosylation et la carbonylation existent également mais sont moins courantes et moins étudiées (Keppler & Archer, 2008a, 2008b).

Les modifications post-traductionnelles des protéines histones sont hautement dynamiques et exercent une forte influence sur la structure de la chromatine. Elles ont des propriétés chimiques spécifiques, et peuvent induire la compaction de la chromatine, notamment sous forme d'hétérochromatine silencieuse, ou sa relaxation sous forme d'euchromatine transcriptionnellement active. L'ensemble des modifications présentes en un temps donné sur un gène particulier, détermine le degré d'activité transcriptionnelle, et constitue un « code histones ». Ainsi, l'acétylation et la phosphorylation, qui modifient les lysines (K) pour l'acétylation, et les sérines (S), thréonines (T) ou tyrosines (Y) pour la phosphorylation, sont associées à une activation transcriptionnelle des gènes (Li *et al.*, 2007). Cette activation se produit en partie par la neutralisation de la charge positive de la lysine par le groupe acétyl (laquelle est attirée par la charge négative de l'ADN pour compacter la chromatine) ou, pour la phosphorylation, par l'ajout d'une charge négative par le groupe phosphoryl. Le changement de charges induit une force de répulsion entre la terminaison N des histones et le pôle négatif de l'ADN, ce qui assouplit la chromatine, et la rend plus accessible aux facteurs transcriptionnels. En revanche, la méthylation des histones sur la lysine est associée, à la fois, à l'activation et à l'inhibition de l'activité transcriptionnelle, selon la position de la lysine méthylée et son degré de méthylation (mono-, di- ou tri-méthylation, Peters & Schubeler, 2005; Shilatifard, 2006; Klose & Zhang, 2007). Les résidus arginine (R) des protéines histones peuvent également être méthylés sous forme mono- ou di-, mais l'impact

sur la compaction de la chromatine n'est pas connu (Shilatifard, 2006).

De même que pour l'acétylation et la phosphorylation, l'ubiquitination des protéines histones se produit essentiellement sur les terminaisons N. Elle dépend de l'attachement d'un ou plusieurs polypeptides ubiquitine de 76 acides aminés. Bien que le plus souvent associée à un marquage des protéines pour la dégradation par le protéasome, elle a été proposée comme étant une condition préalable à la méthylation des histones, et est également corrélée avec l'activation transcriptionnelle et l'assouplissement des nucléosomes (He & Lehming, 2003; Shilatifard, 2006; Tweedie-Cullen *et al.*, 2009). Ces fonctions d'ubiquitination au niveau de la chromatine restent cependant encore mal caractérisées. Enfin, la sumoylation des protéines histones est la moins connue des modifications post-traductionnelles. Elle dépend de la liaison d'un résidu SUMO (*small-ubiquitin-like modifier*) à certains résidus lysine des protéines histones, et a été observée sur les quatre histones principales dans le noyau de la levure. Elle peut réguler négativement la transcription, peut-être en interférant avec l'acétylation et l'ubiquitination (Shiio & Eisenman, 2003; Nathan *et al.*, 2006).

Le répertoire des modifications des histones est induit, maintenu et modulé par des enzymes spécifiques comprenant des histones acétyltransférases (HAT) et déacétylases (HDAC), des protéines kinases et phosphatases, des histones méthyltransférases (HMTs) et déméthylases, et des enzymes liant l'ubiquitine et SUMO (Shiio & Eisenman, 2003; Shilatifard, 2006; Keppler & Archer, 2008a, 2008b). Ces enzymes fonctionnent à la fois indépendamment et de façon coordonnée pour établir un code épigénétique. Elles coopèrent également avec les enzymes et les

mécanismes qui régulent la méthylation de l'ADN (Vaissière *et al.*, 2008). Ce code est très dynamique et, en association avec les protéines de la chromatine et de la machinerie transcriptionnelle, il détermine le profil d'expression génique de façon spécifique (Turner, 2002, 2007; Jenuwein & Allis, 2006; Gräff & Mansuy, 2008).

## Mécanismes épigénétiques et mémoire

Bien que les mécanismes de régulation épigénétique aient été étudiés chez les mammifères depuis environ une trentaine d'années, leur rôle dans les fonctions complexes du cerveau, en particulier dans la formation de la mémoire, n'a été examiné que récemment. Ce rôle, initialement proposé par Francis Crick en 1984, a été démontré expérimentalement dans plusieurs études chez les rongeurs. Il est maintenant reconnu que la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des protéines histones sont associées à l'apprentissage et à la formation de diverses formes de mémoire.

### Mémoire émotionnelle et méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN a longtemps été considérée comme statique et définitive dans les cellules post-mitotiques, surtout dans le cerveau adulte qui ne comporte quasiment pas de division cellulaire. Des études récentes chez le rat ont cependant démontré qu'elle est en réalité dynamique, et qu'elle peut être modulée de façon rapide dans le cerveau adulte. Ceci est particulièrement vrai pour l'apprentissage et la mémorisation d'informations émotionnelles telle que la mémoire de peur conditionnée. Ce type de mémoire reflète le souvenir d'une expérience émotionnelle négative, et peut être induit expérimentalement chez les animaux de laboratoire, en utilisant une tâche de conditionnement pavlovien. Le conditionnement est basé sur l'association d'un son ou d'un contexte environnemental (l'intérieur d'une boîte), et d'un choc électrique, et conduit à une réponse persistante de peur de l'animal lorsqu'il est remis en présence du son ou du contexte non associé au choc.

Il a été montré que la mémoire contextuelle de peur est accompagnée d'une modification globale du profil de méthylation dans l'hippocampe chez le rat adulte, ainsi que d'une augmentation de l'expression des DNMT3A et 3B, les enzymes qui catalysent la méthylation *de novo* (Miller & Sweatt, 2007). Cette augmentation est corrélée avec des changements rapides et bidirectionnels des niveaux de méthylation du promoteur de plusieurs gènes candidats. Le gène

codant pour la protéine phosphatase PP1, connue pour favoriser l'oubli et diminuer la plasticité synaptique, est plus méthylé (Genoux *et al.*, 2002; Jouvenceau *et al.*, 2006; Miller & Sweatt, 2007; Koshibu *et al.*, 2009) alors qu'à l'opposé, le gène codant pour la reeline, un facteur de croissance favorisant la migration et le développement neuronal, est moins méthylé. De même, certains promoteurs du gène codant pour le facteur neurotrophique BDNF sont plus ou moins méthylés pendant la consolidation de la mémoire contextuelle de peur (Lubin *et al.*, 2008). Cependant, une augmentation globale des niveaux de méthylation semble dominer car l'infusion d'inhibiteurs de DNMTs, comme la 5-aza déoxycytidine ou la zébularine, bloque la formation de la mémoire contextuelle, et ce à long terme (Miller & Sweatt, 2007; Lubin *et al.*, 2008; Miller *et al.*, 2008).

### Mémoire émotionnelle, acétylation et phosphorylation des protéines histones

L'acétylation des protéines histones joue également un rôle important dans la mémoire émotionnelle. Des analyses biochimiques ont montré que la réponse de peur conditionnée à un contexte est associée à une augmentation de l'acétylation des protéines histones dans l'hippocampe. Bien que globale, cette augmentation affecte certains gènes de façon spécifique, comme par exemple le gène codant pour le BDNF (Levenson *et al.*, 2004; Lubin *et al.*, 2008). L'extinction de la mémoire contextuelle de peur, obtenue par ré-apprentissage du contexte seul, non associé à un choc électrique, conduit également à une augmentation globale de l'acétylation des protéines histones. L'histone H4 sur le promoteur IV du gène codant pour le BDNF, ainsi que la transcription des exons I et IV du gène sont augmentées dans le cortex insulaire (Bredy *et al.*, 2007). Cet effet est spécifique de H4, et n'implique pas l'histone H3 dont l'acétylation, sur K9 ou K14 par exemple, n'est pas affectée.

Le lien entre l'acétylation et la mémoire de peur est également apparent par l'effet positif des inhibiteurs HDACs sur les performances mnésiques. L'acide valproïque et le butyrate de sodium, des inhibiteurs d'HDACs de type aliphatique, et le SAHA, un inhibiteur de type hydroxamate, améliorent la mémoire émotionnelle chez les souris sauvages (Alarcon *et al.*, 2004; Levenson *et al.*, 2004; Bredy *et al.*, 2007; Fischer *et al.*, 2007; Lubin *et al.*, 2008). La trichostatine A (TSA), un autre inhibiteur de type hydroxamate, a également un effet positif sur la mémoire, en particulier sur la consolidation de la mémoire contextuelle lorsqu'il est administré directement dans l'hippocampe quelques heures après le conditionnement (Vecsey *et al.*, 2007). Ces effets sont globalement spécifiques de la mémoire à long terme et n'impliquent

pas la mémoire à court terme. Ils sont corrélés avec une augmentation transitoire de l'acétylation des protéines histones.

Bien que les inhibiteurs d'HDACs aient un effet général facilitateur de la mémoire, ils diffèrent dans leur mode d'action et dans leur capacité à augmenter l'acétylation. Ces différences résultent vraisemblablement du fait que les inhibiteurs peuvent affecter préférentiellement certaines HDACs et agir sur des gènes spécifiques. Par exemple, le SAHA cible l'HDAC2 (Guan *et al.*, 2009), et la TSA touche essentiellement les gènes régulés par le facteur de transcription CREB (Vecsey *et al.*, 2007).

La phosphorylation des protéines histones constitue une autre forme de régulation épigénétique impliquée dans la mémoire. La phosphorylation de H3 est particulièrement importante, car elle est essentielle pour la transcription de multiples gènes associés à la mémoire, et permet l'intégration moléculaire des voies de signalisation intra-cytoplasmiques et nucléaires. (Cheung *et al.*, 2000). Ainsi, les principales cascades de signalisation intra-cytoplasmiques et nucléaires dans les cellules neuronales impliquent des protéines kinases et des protéines phosphatases qui agissent ensemble pour contrôler la transmission des signaux. Elles favorisent la plasticité synaptique et les mécanismes de la mémoire (Kandel, 2001 ; Mansuy & Shenolikar, 2006).

Au niveau nucléaire, plusieurs études ont montré que les protéines kinases de la famille des MAPKs contribuent à la régulation des histones lors de la formation de la mémoire. La protéine kinase ERK est activée pendant un conditionnement à la peur contextuelle et est associée à une augmentation transitoire de la phosphorylation de la sérine 10 et de l'acétylation de la lysine 14 sur l'histone H3 dans l'hippocampe de rat (Chwang *et al.*, 2006). Cette augmentation est bloquée par un inhibiteur de MEK (MAP kinase / ERK), une kinase en amont de ERK, ce qui suggère que les changements épigénétiques observés sont régulés par des voies de signalisation recrutant les ERKs et MAPKs.

### Reconnaissance d'objets, mémoire spatiale, et acétylation des histones

Les mécanismes recrutés pour la reconnaissance d'objets, ainsi que pour la mémoire spatiale, sont également en partie de nature épigénétique. Dans une tâche de reconnaissance d'objets, le butyrate de sodium améliore les performances, et favorise, en particulier, la mémoire d'objets à long terme (Stefanko *et al.*, 2009). L'inhibiteur génère une forme de mémoire qui persiste au delà de la mémoire normalement induite par cette tâche. De même, lorsque l'acétylation est diminuée expérimentalement dans le cerveau de souris, soit par blocage de la CBP endogène *via*

l'expression transgénique d'une forme négative dominante de la protéine, soit par élimination d'un allèle du gène CBP par recombinaison homologue (haplo-insuffisance), la mémoire pour les objets est altérée (Alarcon *et al.*, 2004 ; Korzus *et al.*, 2004). Bien que prononcée, cette altération est corrigée par la TSA. L'effet des inhibiteurs d'HDACs est cependant spécifique de la mémoire à long terme, et ne touche pas la mémoire à court terme, qui ne dépend pas de la transcription.

Des analyses analogues ont montré que la mémoire spatiale dépend également de l'acétylation des protéines histones. Des souris ayant une carence en P300, une HAT agissant comme co-activateur transcriptionnel, due à l'expression d'une forme tronquée du P300, ont un déficit de mémoire spatiale à long terme (Oliveira *et al.*, 2007). La dépendance de la mémoire spatiale vis-à-vis de l'acétylation des histones a, de plus, été confirmée par des études pharmacologiques montrant que des inhibiteurs d'HDACs tels que la TSA suffisent à améliorer cette forme de mémoire chez des souris témoins lorsqu'ils sont administrés localement (Vecsey *et al.*, 2007).

Enfin, une étude initiale a montré que la méthylation de l'ADN est également impliquée dans la formation de la mémoire spatiale. Des souris dépourvues de MBD1, un co-répresseur transcriptionnel qui se lie à l'ADN méthylé, ont une mémoire spatiale altérée (Zhao *et al.*, 2003).

## Conclusions

Les recherches des dix dernières années ont clairement montré que des mécanismes épigénétiques impliquant la méthylation de l'ADN et des modifications post-traductionnelles des histones, jouent un rôle central dans les fonctions cognitives. Une meilleure compréhension de ces mécanismes est d'une importance capitale, non seulement pour mieux les appréhender dans des conditions physiologiques, mais également pour évaluer leur implication dans des pathologies. Leur utilisation pour le développement de traitements potentiels contre les troubles du cerveau, en particulier ceux de la mémoire, est envisageable (Levenson & Sweatt, 2005, 2006 ; Gräff & Mansuy, 2008, 2009). Des résultats prometteurs ont d'ailleurs déjà été obtenus avec des inhibiteurs d'HDACs (Abel & Zukin, 2008). Cependant, la plupart de ces inhibiteurs ne sont pas spécifiques, et nécessitent davantage de recherches pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action avant que tout traitement clinique puisse être considéré. Il est important non seulement d'identifier des inhibiteurs d'HDACs plus spécifiques, mais aussi de déterminer quelles HDACs sont impliquées dans les étapes successives de la formation de la mémoire, et dans différents désordres

cognitifs. Par exemple, il a été récemment démontré que, bien que l'HDAC1 et HDAC2 soient structurellement liées à la classe I des HDACs et puissent former des hétérodimères fonctionnels, seule l'HDAC2 est impliquée directement dans la régulation négative de la formation de la mémoire et la plasticité synaptique (Guan *et al.*, 2009).

## Références

- Abel T., Zukin R.S., Epigenetic targets of HDAC inhibition in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8, 57–64.
- Alarcon J.M., Malleret G., Touzani K., Vronskaya S., Ishii S., Kandel E.R., Barco A., Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP<sup>+/-</sup> mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, 2004, 42, 947–959.
- Bird A., DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*, 2002, 16, 6–21.
- Bird A., Perceptions of epigenetics. *Nature*, 2007, 447, 396–398.
- Bredy T.W., Wu H., Crego C., Zellhoefer J., Sun Y.E., Barad M., Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learn Mem*, 2007, 14, 268–276.
- Cheung P., Allis C.D., Sassone-Corsi P., Signaling to chromatin through histone modifications. *Cell*, 2000, 103, 263–271.
- Chwang W.B., O’Riordan K.J., Levenson J.M., Sweatt J.D., ERK/MAPK regulates hippocampal histone phosphorylation following contextual fear conditioning. *Learn Memory*, 2006, 13, 322–328.
- Crick F., Neurobiology – Memory and Molecular Turnover. *Nature*, 1984, 312, 101.
- Fan M., Yan P.S., Hartman-Frey C., Chen L., Paik H., Oyer S.L., Salisbury J.D., Cheng A.S., Li L., Abbosh P.H., Huang T.H., Nephew K.P., Diverse gene expression and DNA methylation profiles correlate with differential adaptation of breast cancer cells to the antiestrogens tamoxifen and fulvestrant. *Cancer Res*, 2006, 66, 11954–11966.
- Fischer A., Sananbenesi F., Wang X.Y., Dobbin M., Tsai L.H., Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 2007, 447, 178–U2.
- Genoux D., Haditsch U., Knobloch M., Michalon A., Storm D., Mansuy I.M., Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature*, 2002, 418, 970–975.
- Gräff J., Mansuy I.M., Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behav Brain Res*, 2008, 192, 70–87.
- Gräff J., Mansuy I.M., Epigenetic dysregulation in cognitive disorders. *Eur J Neurosci*, 2009, 30, 1–8.
- Guan J.S., Haggarty S.J., Giacometti E., Dannenberg J.H., Joseph N., Gao J., Nieland T.J., Zhou Y., Wang X., Mazitschek R., Bradner J.E., DePinho R.A., Jaenisch R., Tsai L.H., HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature*, 2009, 459, 55–60.
- He H., Lehming N., Global effects of histone modifications. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2003, 2, 234–43.
- Jaenisch R., Bird A., Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 2003, 33, 245–254.
- Jenuwein T., Allis C.D., Translating the histone code. *Science*, 2001, 293, 1074–1080.
- Jouveneau A., Hedou G., Potier B., Kollen M., Dutar P., Mansuy I.M., Partial inhibition of PP1 alters bidirectional synaptic plasticity in the hippocampus. *Eur J Neurosci*, 2006, 24, 564–572.
- Kandel E.R., The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001, 294, 1030–1038.
- Keppler B.R., Archer T.K., Chromatin-modifying enzymes as therapeutic targets—Part 1. *Expert Opin Ther Targets*, 2008a, 12, 1301–1312.
- Keppler B.R., Archer T.K., Chromatin-modifying enzymes as therapeutic targets—Part 2. *Expert Opin Ther Targets*, 2008b, 12, 1457–1467.
- Klose R.J., Bird A.P., Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31, 89–97.
- Klose R.J., Zhang Y., Regulation of histone methylation by demethylation and demethylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8, 307–18.
- Korzus E., Rosenfeld M.G., Mayford M., CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron*, 2004, 42, 961–972.
- Koshibu K., Gräff J., Beullens M., Heitz F.D., Berchtold D., Russig H., Farinelli M., Bollen M., Mansuy I.M., Protein phosphatase 1 regulates the histone code for long-term memory. *J Neurosci*, 2009, 29, 13079–13089.
- Levenson J.M., O’Riordan K.J., Brown K.D., Trinh M.A., Molfese D.L., Sweatt J.D., Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *J Biol Chem*, 2004, 279, 40545–40559.
- Levenson J.M., Sweatt J.D., Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6, 108–118.
- Levenson J.M., Sweatt J.D., Epigenetic mechanisms: a common theme in vertebrate and invertebrate memory formation. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63, 1009–1016.
- Li B., Carey M., Workman J.L., The role of chromatin during transcription. *Cell*, 2007, 128, 707–719.
- Lubin F.D., Roth T.L., Sweatt J.D., Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *J Neurosci*, 2008, 28, 10576–10586.
- Mansuy I.M., Shenolikar S., Protein serine/threonine phosphatases in neuronal plasticity and disorders of learning and memory. *Trends Neurosci*, 2006, 29, 679–686.

- Miller C.A., Campbell S.L., Sweatt J.D., DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 89, 599–603.
- Miller C.A., Sweatt J.D., Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 2007, 53, 857–869.
- Nathan D., Ingvarsdottir K., Sterner D.E., Bylebyl G.R., Dokmanovic M., Dorsey L.A., Whelan K.A., Krsmanovic M., Lane W.S., Meluh P.B., Johnson E.S., Berger S.L., Histone sumoylation is a negative regulator in *Saccharomyces cerevisiae* and shows dynamic interplay with positive-acting histone modifications. *Genes Dev*, 2006, 20, 966–976.
- Oliveira A.M.M., Wood M.A., McDonough C.B., Abel T., Transgenic mice expressing an inhibitory truncated form of p300 exhibit long-term memory deficits. *Learn Mem*, 2007, 14, 564–572.
- Ooi S.K., O'Donnell A.H., Bestor T.H., Mammalian cytosine methylation at a glance. *J Cell Sci*, 2009, 122, 2787–2791.
- Peters A.H., Schubeler D., Methylation of histones: playing memory with DNA. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17, 230–238.
- Shiio Y., Eisenman R.N., Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 13225–13230.
- Shilatifard A., Chromatin modifications by methylation and ubiquitination: Implications in the regulation of gene expression. *Ann Rev Biochem*, 2006, 75, 243–269.
- Stefanko D.P., Barrett R.M., Ly A.R., Reolon G.K., Wood M.A., Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 9447–9452.
- Suzuki M.M., Bird A., DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet*, 2008, 9, 465–467.
- Turner B.M., Cellular memory and the histone code. *Cell*, 2002, 111, 285–291.
- Turner B.M., Defining an epigenetic code. *Nat Cell Biol*, 2007, 9, 2–6.
- Tweedie-Cullen R.Y., Reck J.M., Mansuy I.M., Comprehensive mapping of post-translational modifications on synaptic, nuclear, and histone proteins in the adult mouse brain. *J Proteome Res*, 2009, 8, 4966–4982.
- Vaissière T., Sawan C., Herceg Z., Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res*, 2008, 659, 40–48.
- Vecsey C.G., Hawk J.D., Lattal K.M., Stein J.M., Fabian S.A., Attner M.A., Cabrera S.M., McDonough C.B., Brindle P.K., Abel T., Wood M.A., Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *J Neurosci*, 2007, 27, 6128–6140.
- Weber M., Davies J.J., Wittig D., Oakeley E.J., Haase M., Lam W.L., Schubeler D., Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells. *Nat Genet*, 2005, 37, 853–862.
- Weber M., Hellmann I., Stadler M.B., Ramos L., Paabo S., Rebhan M., Schubeler D., Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet*, 2007, 39, 457–466.
- Zhao X., Ueba T., Christie B.R., Barkho B., McConnell M.J., Nakashima K., Lein E.S., Eadie B.D., Willhoite A.R., Muotri A.R., Summers R.G., Chun J., Lee K.F., Gage F.H., Mice lacking methyl-CpG binding protein 1 have deficits in adult neurogenesis and hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 6777–6782.