

PERAN SEROTONIN DALAM PROSES PEMBELAJARAN DAN MEMORI: KAJIAN LITERATUR

Annisa Rahmah Furqaani

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Jl. Hariangbanga No.2, Bandung 40116

e-mail: annisarahmahf@gmail.com

Abstrak. *Serotonin (5-HT) merupakan neurotransmitter yang telah terbukti terlibat dalam berbagai fungsi otak, termasuk proses pembelajaran dan mengingat informasi. Serotonin memegang peran penting dalam proses pembelajaran dan memori karena jalur neuron serotonergik menginervasi berbagai daerah pada sistem saraf pusat serta beragam jenis reseptor serotonin dapat ditemukan melimpah di hampir seluruh bagian otak. Keadaan ini memungkinkan serotonin memengaruhi mekanisme pembelajaran dan memori pada level seluler dan molekuler melalui beragam mekanisme bergantung pada jenis reseptor yang diaktifkannya. Serotonin diketahui dapat memengaruhi proses pembelajaran dan memori, di antaranya melalui fasilitasi sinaps dan modulasi penglepasan neurotransmitter tertentu, terlibat dalam pembentukan potensiasi jangka panjang (long-term potentiation, LTP), serta neurogenesis pada hipokampus.*

Kata kunci: *Serotonin, neurotransmitter, pembelajaran dan memori*

1. Pendahuluan

Mekanisme pembelajaran dan mengingat informasi merupakan proses rumit yang terjadi pada sistem saraf. Proses pembelajaran dan memori pada level seluler melibatkan perubahan anatomi dan fisiologi pada neuron dan sinaps, di antaranya melibatkan mekanisme peningkatan penglepasan neurotransmitter, fasilitasi sinaps, dan pembentukan koneksi sinaps tambahan untuk meningkatkan efek pada neuron pascasinaps sehingga komunikasi antarneuron pada sistem saraf menjadi lebih optimal. Salah satu komponen penting dalam komunikasi antarneuron adalah neurotransmitter. Serotonin (5-HT) merupakan salah satu neurotransmitter yang diketahui terlibat dalam berbagai fungsi otak, misalnya keadaan tidur, suasana hati, emosi, atensi, serta pembelajaran dan memori. Serotonin memiliki peran penting dalam berbagai fungsi otak tersebut karena jalur neuron serotonergik menginervasi berbagai daerah pada sistem saraf pusat, seperti serebelum, neokorteks, talamus, sistem limbik, medula oblongata, dan medula spinalis (Kandel, 2000; Carlson, 2004). Selain itu, beragam reseptor serotonin dapat ditemukan di hampir seluruh bagian otak sehingga memungkinkan serotonin dapat memengaruhi proses pembelajaran dan memori melalui beberapa mekanisme bergantung pada jenis reseptor yang diaktifasi oleh neurotransmitter ini, di antaranya depolarisasi neuron secara langsung melalui aktivasi reseptor 5-HT₃, meningkatkan penglepasan neurotransmitter tertentu melalui jalur kaskade *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), serta terlibat dalam neurogenesis dan proses pembentukan LTP (Wesolowska, 2002; Harrell dan Andrea, 2003; Harvey, 2003; Djavadian, 2004; Barthet dkk, 2007).

Penulisan artikel ini bertujuan memberikan gambaran mengenai peran serotonin dalam proses pembelajaran dan memori pada level seluler dan molekuler.

2. Diskusi dan Pembahasan

Serotonin termasuk kelompok neurotransmitter monoamin yang disintesis dari asam amino esensial triptofan. Serotonin dapat ditemukan pada sel-sel enterokromafin saluran pencernaan, keping darah (trombosit), dan sistem saraf. Pada sistem saraf pusat, serotonin banyak ditemukan pada sistem limbik, hipotalamus, serebelum, dan medula spinalis. Serotonin juga dapat ditemukan pada kelenjar pineal karena serotonin merupakan prekursor dari melatonin (Smith, 2002). Pada sistem saraf pusat, jalur neuron serotonergik berawal dari *raphe nuklei* yang terletak di daerah tengah pons dan bagian atas batang otak (Kandel, 2000; Carlson, 2004).

Reseptor serotonin merupakan reseptor membran plasma yang dapat berupa kanal ion (ionotropik) atau berupa reseptor terkait protein G (metabotropik). Berdasarkan jalur transduksi sinyal interseluler yang diaktivasi, reseptor serotonin diklasifikasikan ke dalam tujuh kelompok (seperti tertera pada Tabel 1) dan hampir semua jenis reseptor ini diekspresikan pada sistem saraf pusat, terutama bagian *dentate gyrus* (DG) hipokampus (Smith, 2002; Djavadian, 2004).

Tabel 1 Klasifikasi Reseptor Serotonin

Tipe Reseptor	Subtipe Reseptor	Jenis Reseptor
5-HT ₁	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1E} , 5-HT _{1F}	Reseptor metabotropik terkait protein Gi
5-HT ₂	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C}	Reseptor metabotropik terkait protein Gq
5-HT ₃	5-HT _{3A} , 5-HT _{3B} , 5-HT _{3C}	Reseptor metabotropik terkait protein Gq
5-HT ₄	-	Reseptor ionotropik berupa kanal ion Na ⁺ dan Ca ²⁺
5-HT ₆	-	Reseptor metabotropik terkait protein Gs
5-HT ₇	-	-
5-HT ₅	5-HT _{5A} , 5-HT _{5B}	Belum jelas

Proses pembelajaran dan memori pada level seluler melibatkan perubahan anatomi dan fisiologi neuron, di antaranya melibatkan mekanisme pelepasan neurotransmitter, fasilitasi sinaps, atau bahkan penambahan sinapsis baru. Interaksi serotonin dengan reseptor spesifiknya dapat memengaruhi berbagai jalur transduksi sinyal dan komunikasi neuron pada sistem saraf. Oleh karena itu, serotonin dapat memengaruhi proses pembelajaran dan memori melalui beberapa mekanisme bergantung pada jenis reseptor yang diaktifkannya.

Serotonin yang terikat pada reseptor 5-HT₃ akan berperan sebagai ligan terhadap kanal ion Na⁺ dan Ca²⁺ sehingga menginduksi bukaan ion dan influks kedua ion tersebut (Harrell dan Andrea, 2003). Karena karakteristiknya tersebut, reseptor ini sangat berperan dalam menyebabkan depolarisasi pada neuron pascasinaps. Peningkatan bukaan kanal ion Ca²⁺ oleh aktivasi reseptor ini juga dapat meningkatkan pelepasan neurotransmitter dari vesikel sinaps, terutama neurotransmitter eksitatorik, enkefalin, dan gamma-aminobutyric acid (GABA) (Fukushima dkk, 2009).

Aktivasi reseptor 5-HT_{2A} pada terminal akson kolinergik dan glutamatergik dapat meningkatkan pelepasan neurotransmitter asetilkolin dan glutamat. Peningkatan kadar kedua neurotransmitter ini sangat berperan dalam pembentukan memori, proses LTP, serta proses pembelajaran (Harvey, 2003). Reseptor 5-HT_{1A}, 5-HT₄, dan 5-HT₆ diekspresikan di berbagai daerah otak yang diinervasi oleh neuron serotonergik yang berasal dari *raphe nuklei* serta berasosiasi dengan pembelajaran dan memori (King dkk,

2008). Reseptor 5-HT_{1A} memengaruhi aktivitas neuron glutamatergik, kolinergik, dan mungkin GABAergik pada korteks serebral, hipokampus, dan proyeksi septohippocampal yang berperan dalam pembentukan memori baik deklaratif maupun nondeklaratif (Orgen dkk, 2008). Sementara itu, aktivasi reseptor 5-HT₄ akan meningkatkan produksi cAMP dan protein kinase A (PKA) serta mengaktifasi jalur *extracellular signal-regulated kinases* (ERK) untuk mengontrol proses pembentukan memori (Barthet dkk, 2007). Kelompok reseptor serotonin yang lain, 5-HT₆, dapat memengaruhi transmisi beberapa macam neurotransmitter yang berperan penting dalam memori ketika teraktivasi, di antaranya memengaruhi transmisi asetilkolin, glutamat, GABA, epinefrin, dan norepinefrin (Mitchell, 2005).

Telah dijelaskan sebelumnya bahwa serotonin berperan dalam fasilitasi sinaps dan peningkatan pelepasan neurotransmitter glutamat. Glutamat diketahui berperan penting dalam pembentukan LTP pada hipokampus, pembentukan LTP dalam jangka panjang dapat menginduksi pembentukan sinaps baru. LTP dalam jangka panjang berpotensi mengaktifasi dan meningkatkan sintesis reseptor baru, sintesis protein, dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam pembentukan sinaps tambahan (Kandel, 2001). Pembentukan sinaps baru merupakan implikasi terjadi peningkatan ekspresi reseptor glutamat pada membran sel. Penambahan jumlah reseptor dan sinaps kemudian berperan penting dalam mengoptimalkan komunikasi antarneuron pada proses pembelajaran dan pembentukan memori.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa neurogenesis pada hipokampus mamalia dewasa berperan penting dalam proses pembelajaran dan memori. Peningkatan laju neurogenesis berbanding lurus dengan peningkatan fungsi kognisi, peningkatan kapasitas memori, penurunan interferensi antarmemori, serta meningkatkan proses belajar yang bergantung pada hipokampus (Gould, 2002; Gage, 2002; Djavadian, 2004). Neuron serotonergik memiliki terminal di seluruh struktur otak, tetapi struktur yang paling banyak dipadati oleh inervasi neuron serotonergik adalah bulbus olfaktori, hipotalamus, septum, striatum, talamus, kaudoputamen, hipokampus, dan korteks serebral. Inervasi neuron serotonergik pada hipokampus mencakup di berbagai area struktur tersebut. Hal ini dapat menjadi indikasi bahwa serotonin merupakan salah satu elemen penting yang terlibat dalam neurogenesis. Banyak penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar serotonin mampu meningkatkan laju proliferasi sel prekursor pada DG. Reseptor 5-HT_{1A} diduga merupakan reseptor serotonin yang terlibat secara langsung dalam regulasi neurogenesis pada DG. Pemberian senyawa agonist 5-HT_{1A} (seperti ipsapiron dan 8-OH-DPAT) dapat meningkatkan proliferasi sel pada DG, sebaliknya pemberian senyawa antagonis 5-HT_{1A} (seperti NAN-190, p-MPPI, dan WAY-100635) mengurangi jumlah generasi sel baru pada DG hingga $\pm 30\%$ (Djavadian, 2004). Aktivasi reseptor 5-HT_{2A} dan 5-HT_{2C} juga dapat meningkatkan neurogenesis pada DG. Reseptor 5-HT₄, 5-HT₆, dan 5-HT₇ yang teraktivasi juga terlibat dalam meningkatkan proliferasi sel pada DG. Ketiga reseptor ini diduga terlibat secara tidak langsung dalam memengaruhi laju neurogenesis melalui jalur kaskade cAMP, aktivasi cAMP dapat meningkatkan ekspresi *cAMP response element-binding protein* (CREB), kompleks cAMP-CREB mampu meningkatkan ekspresi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). BDNF tidak dapat memengaruhi laju neurogenesis secara langsung, tetapi diduga mampu meningkatkan pelepasan serotonin sehingga serotonin dapat mengaktifasi reseptor 5-HT_{1A} dan aktivasi reseptor tersebut dapat meningkatkan neurogenesis pada hipokampus (Wesolowska, 2002; Barthet, 2007; King dkk, 2008).

3. Simpulan

Serotonin merupakan salah satu komponen penting dalam proses pembelajaran dan memori, neurotransmitter ini terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam proses tersebut. Interaksi serotonin dengan berbagai jenis reseptor spesifiknya dapat mengaktifasi berbagai jalur transduksi sinyal yang berbeda. Hal ini memungkinkan serotonin terlibat dalam proses pembelajaran dan memori melalui beberapa mekanisme yang berbeda pula, di antaranya dengan meningkatkan pelepasan neurotransmitter lain (seperti asetilkolin, glutamat, GABA, dopamin, dan norepinefrin), depolarisasi neuron pascasinaps, fasilitasi sinaps, serta terlibat dalam proses LTP dan neurogenesis.

Daftar Pustaka

- Barthet G, Framery B, Gaven F, Pellisier L, Reiter E, Claeysen S, Bockaert J, Dumuis A. 5-HT₄ receptor activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway depends on Src but not on G protein or β -arrestin signaling. *Molecular biology of the cell*. 2007; 18: 1979-91.
- Carlson NR. *Physiology of behavior*. 8th Edition. USA: Allyn & Bacon, Inc; 2004.
- Djavadian RL. Serotonin and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of adult mammals. *Acta Neurobiology Experimental*. 2004; 64: 189-200.
- Fukushima T, Ohbutsu CT, Tsuda M, et al. Facilitatory actions of serotonin type 3 receptors on GABAergic inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn. *J.Neurophysiol*. 2009; 102: 1459-71.
- Gage FH, Praag VH. Neurogenesis in adult brain. In: Kenneth LD, Dennis C, Joseph TG, Charles N, editors. *Neuropsychopharmacology California: American College of Neuropsychopharmacology*, 2002; 109-17.
- Gould E, Gross CG. Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *Journal of Neuroscience*. 2002; 22: 619-23.
- Harrell VA, Andrea MA. Improvements in hippocampal-dependent learning and decremental attention in 5-HT₃ receptor overexpressing mice. *Learning & Memory*. 2003; 10: 410-9.
- Harvey JA. Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning. *Learning & Memory*. 2003; 10: 355-62.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill; 2000.
- Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001; 294:1030-8.
- King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT_{1A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in learning and memory. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29(9): 482-92.
- Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT₆ receptors: a novel target for cognitive enhancement. *Pharmacol Ther*. 2005; 108(3): 320-33.
- Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekström JC, Svenningsson P, Meister B, Kehr J, Stiedl O. The role of 5-HT_(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res*. 2008; 195(1): 54-77.
- Smith CUM. *Element of molecular neurobiology*. 3rd Edition. England: John Wiley and Sons; 2002.
- Wesolowska A. In the search for selective ligands of 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ serotonin receptors. *Pol.J.Pharmacol*. 2002; 54: 327-41.