

Sistem Memori dan Pembelajaran pada Mamalia: Kajian Gen Memori dan Peran Neurotransmitter pada Mamalia Kecil, Besar, dan Manusia

Memory and Learning Systems in Mammals: A Review of Memory Genes and the Role of Neurotransmitters in Small, Large Mammals, and Humans

Ari Susilowati^{1,*}, Slamet Widiyanto¹, Dwi Liliek Kusindarta², Nastiti Wijayanti¹

¹ Laboratorium Fisiologi Hewan, Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada, Jl. Teknika Selatan Sekip Utara, Sleman 55281, Yogyakarta, Indonesia

² Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Sleman 55281, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponding Author: arisusilowati2019@mail.ugm.ac.id

Abstrak: Pembentukan memori pada mamalia melibatkan tahapan kompleks, mulai dari pembelajaran awal hingga penyimpanan jangka panjang. Ulasan naratif ini menyoroti gen dan protein utama yang terkait dengan memori dan pembelajaran. Mamalia dipilih sebagai model karena kedekatan evolusioner mereka dengan manusia, memberikan wawasan tentang struktur otak seperti hipokampus dan korteks prefrontal. Ulasan ini mencakup 38 manuskrip dari 28 tahun terakhir (1996-2024), dengan 20 manuskrip membahas gen dan 18 manuskrip lainnya membahas neurotransmitter terkait memori dan pembelajaran pada mamalia kecil dan besar, serta manusia. Kriteria inklusi mencakup penelitian yang relevan tentang memori dan pembelajaran pada mamalia. Temuan menunjukkan bahwa mamalia kecil seperti tikus memiliki gen dan protein penting termasuk SYNGAP1, Arc/Arg3.1, BDNF, GRIA1, CAMKII, NR2B, eIF2 α , SYN 1 & 2, Ras-GRF1, COMT, CREB, dan ATF4. Pada primata: SYNGAP1, Arc/Arg3.1, BDNF, GRIN2B/NR2B, NEUROD2, dan GRIN2A/NR2A. Pada manusia: FOXP2, COMT, NR3C1, KIBRA, H-Ras, ERK1/2, dan CREB. Neurotransmitter seperti glutamat, GABA, asetilkolin, dopamin, dan serotonin mempengaruhi fungsi-fungsi seperti emosi, kognisi, memori, dan pembelajaran. Ketidakseimbangan dalam homeostasis neurotransmitter dikaitkan dengan gangguan neurologis dan neurodegeneratif seperti stres, epilepsi, demensia, dan skizofrenia. Ulasan ini memberikan wawasan tentang mekanisme molekuler yang mendasari pembentukan memori dan pembelajaran, yang menjadi dasar bagi penelitian lebih lanjut dan pengembangan terapi potensial.

Kata kunci: gen; mamalia; memori; neurotransmitter; pembelajaran

Abstract: Memory formation in mammals involves complex stages from initial learning to long-term storage. This narrative review highlights key genes and proteins associated with memory and learning. Mammals are chosen as models due to their evolutionary closeness to humans, offering insights into brain structures like the hippocampus and prefrontal cortex. The review covered 38 manuscripts from the past 28 years (1996-2024), with 20 discussing genes and 18 focusing on neurotransmitters related to memory and learning in small and large mammals and humans. Inclusion criteria included relevant studies on memory and learning in mammals. Findings show that small mammals like rat have key genes and proteins, including SYNGAP1, Arc/Arg3.1, BDNF, GRIA1, CAMKII, NR2B, eIF2 α , SYN 1 & 2, Ras-GRF1, COMT, CREB, and ATF4. In primates: SYNGAP1, Arc/Arg3.1, BDNF, GRIN2B/NR2B, NEUROD2, and GRIN2A/NR2A. In humans: FOXP2, COMT, NR3C1, KIBRA, H-Ras, ERK1/2, and CREB. Neurotransmitters such as glutamate, GABA, acetylcholine, dopamine, and serotonin influence functions including emotions, cognition, memory and learning. Imbalances in neurotransmitter homeostasis are linked to neurological and neurodegenerative disorders like stress, epilepsy, dementia, and schizophrenia. This review provides insights into molecular mechanisms underlying memory formation and learning, serving as a basis for further research and potential therapy development.

Pendahuluan

Penelitian ini mengadopsi metode ulasan literatur dengan tipe narrative review. Literatur yang dianalisis mencakup 38 manuskrip dalam rentang waktu 18 tahun terakhir (1996-2024). Dari total tersebut, 20 manuskrip membahas gen, dan 18 manuskrip lainnya membahas neurotransmitter yang terkait dengan memori dan pembelajaran pada mamalia kecil, besar, dan manusia. Kriteria inklusi mencakup penelitian yang relevan dengan topik memori dan pembelajaran pada mamalia.

Pembentukan memori pada mamalia adalah proses yang kompleks yang melibatkan beberapa tahapan, mulai dari pembelajaran awal, melalui proses molekuler seperti transkripsi dan translasi, hingga penyimpanan informasi jangka panjang. Proses ini memastikan bahwa pengalaman dan pengetahuan dapat disimpan untuk digunakan di masa depan. Memori pada mamalia dapat dikategorikan secara luas menjadi memori jangka pendek dan jangka panjang.

Memori jangka pendek adalah jenis memori yang memiliki kapasitas dan durasi terbatas, digunakan untuk penyimpanan sementara, seperti mengingat nomor telepon sebelum menghubungi seseorang (Atkinson & Shiffrin, 1968). Memori jangka panjang adalah jenis memori dengan kapasitas lebih besar dan durasi yang dapat bertahan dari beberapa jam hingga seumur hidup. Memori jangka panjang dibagi menjadi memori eksplisit (deklaratif), yang melibatkan ingatan sadar akan fakta dan peristiwa, termasuk memori episodik (pengalaman pribadi) dan memori semantik (pengetahuan umum) (Tulving, 1972). Selain memori eksplisit, ada juga memori implisit (non-deklaratif), yang melibatkan memori bawah sadar

untuk keterampilan dan prosedur, seperti mengendarai sepeda (Squire, 2009).

Studi neuroimaging tentang memori implisit dan eksplisit oleh Schacter dan Badgaiyan (2001) telah memberikan wawasan menarik tentang fungsi otak selama berbagai jenis pengambilan memori.

Memori eksplisit (atau pengambilan eksplisit) melibatkan pengingatan sadar terhadap informasi yang pernah ditemui sebelumnya. Studi neuroimaging menunjukkan peningkatan aktivitas di bagian anterior korteks prefrontal selama tugas yang memerlukan pengambilan memori eksplisit. Wilayah ini terkait dengan proses kognitif tingkat tinggi dan aspek memori. Selain itu, ada bukti peningkatan aktivitas di hipokampus dan struktur lobus temporal bagian dalam yang terkait, meskipun efeknya kurang konsisten dibandingkan di korteks prefrontal.

Sebaliknya, studi neuroimaging tentang priming (bentuk memori implisit) secara konsisten menunjukkan penurunan aktivitas otak. Selama tugas priming, menunjukkan penurunan aktivitas di beberapa wilayah kortikal, terutama di korteks visual (area ekstrasatriat) yang terlibat dalam pemrosesan persepsi dan area spesifik lobus frontal yang terlibat dalam pemrosesan semantik atau konseptual. Penurunan aktivitas ini, yang dikenal sebagai penekanan repetisi, diduga mencerminkan pemrosesan saraf yang lebih efisien karena paparan berulang terhadap stimulus yang sama.

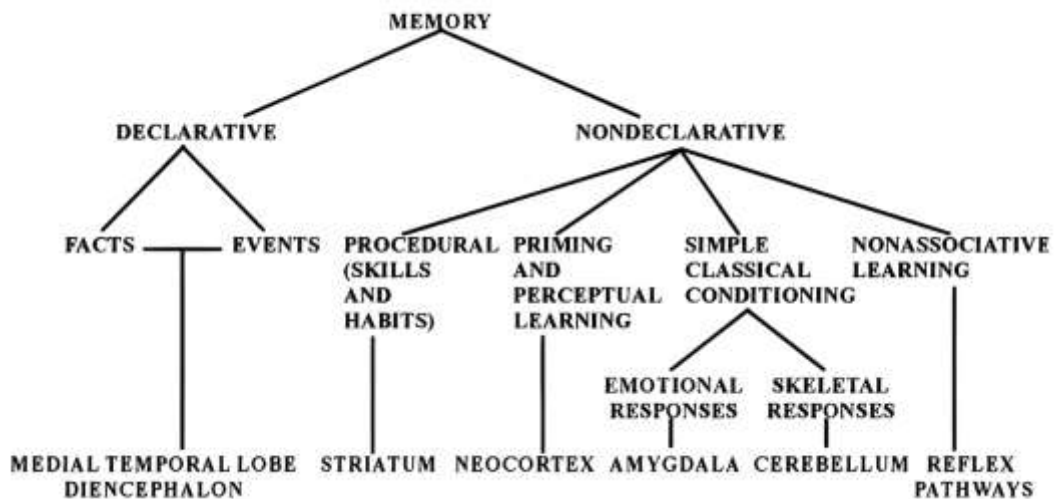
Penelitian lebih lanjut tentang priming lintas-modus, yang melibatkan memori implisit melintasi berbagai modalitas sensorik (misalnya, visual ke auditori), menunjukkan peningkatan aktivitas di korteks prefrontal anterior dan penurunan aktivitas di wilayah temporo-parietal kiri. Ini menunjukkan bahwa proses pengambilan

eksplisit dapat berkontribusi pada priming lintas-modus, tidak seperti priming dalam-modus yang terutama bergantung pada proses memori perseptual.

Temuan ini memberikan wawasan berharga tentang mekanisme saraf yang berbeda di balik memori implisit dan eksplisit. Memahami mekanisme ini dapat membantu menjelaskan mengapa pasien amnesia, yang biasanya mengalami kerusakan pada wilayah otak yang

terlibat dalam memori eksplisit, sering menunjukkan efek priming yang tetap utuh karena jalur saraf untuk memori implisit yang masih terjaga.

Secara keseluruhan, studi neuroimaging oleh Schacter dan Badgaiyan (2001) menyoroti berbagai wilayah otak dan proses yang terlibat dalam memori eksplisit dan implisit, memberikan pemahaman yang lebih dalam tentang bagaimana memori terbentuk, disimpan, dan diambil.



Gambar 1. Taksonomi memori jangka panjang pada mamalia (Squire, 2009).

Tahapan proses Pembelajaran

Pembelajaran dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk pengondisian klasik, merupakan jenis pembelajaran asosiatif di mana stimulus netral dikaitkan dengan stimulus yang bermakna, sehingga memunculkan respons terkondisi. Contohnya, eksperimen pavlov yang terkenal dengan anjingnya (Pavlov, 1927). Pengondisian operan, proses ini melibatkan pembelajaran melalui penghargaan dan hukuman. Dalam pengondisian operan, perilaku yang diberi penghargaan cenderung diulang, sedangkan perilaku yang diberi hukuman cenderung tidak terulang kembali (Skinner, 1938), pembelajaran lain adalah pembelajaran observasional merupakan proses pembelajaran dengan mengamati orang lain. Observasional lazim pada hewan sosial, termasuk manusia dan primata (Bandura, 1961). Ada beberapa tahapan dalam sebuah pembelajaran yang akhirnya berhasil dikodekan menjadi memori. Proses tersebut meliputi:

a) Pembelajaran dan Pengkodean Awal

Pembelajaran adalah langkah pertama dalam pembentukan memori yang melibatkan akuisisi informasi atau keterampilan baru melalui pengalaman. Pada tahap ini, input sensorik diterima oleh otak dan diproses di area seperti hipokampus dan korteks prefrontal. Pengkodean awal melibatkan transformasi informasi sensorik menjadi kode saraf yang dapat diproses oleh otak. Pembelajaran menginduksi perubahan dalam aktivitas neural, yang sangat penting untuk mengkodekan informasi baru. Neuron di hipokampus, menunjukkan peningkatan tingkat respons terhadap rangsangan baru, sebuah fenomena yang dikenal sebagai plastisitas neural (Mecklinger & Kamp, 2023).

b) Transkripsi dan Translasi

Setelah informasi dikodekan, kemudian dikonsolidasi menjadi memori jangka panjang. Proses ini melibatkan perubahan pada tingkat

molekuler, khususnya dalam ekspresi gen dan sintesis protein. Proses transkripsi dan translasi sangat penting pada tahap ini. Selama transkripsi, gen spesifik diaktifkan untuk menghasilkan molekul messenger RNA (mRNA). Molekul mRNA ini membawa kode genetik dari DNA inti sel ke ribosom di sitoplasma, di mana protein disintesis. Translasi adalah proses ribosom mensintesis protein berdasarkan urutan yang dikodekan dalam mRNA. Protein sangat penting untuk plastisitas sinaptik, yaitu kemampuan sinaps untuk memperkuat atau melemah sebagai respons terhadap sebuah aktivitas (Costa-Mattioli & Klann, 2009).

c) Plastisitas Sinaptik

Plastisitas sinaptik adalah mekanisme mendasar yang mendasari pembelajaran dan memori. Proses ini mengacu pada kemampuan sinaps untuk mengubah kekuatannya sebagai respons terhadap aktivitas neural. Dua bentuk utama plastisitas sinaptik adalah long-term potentiation (LTP) dan long-term depression (LTD). Kedua mekanisme ini memainkan peran penting dalam memori jangka pendek dan jangka panjang melalui berbagai mekanisme.

LTP adalah peningkatan jangka panjang dalam kekuatan sinaptik setelah stimulasi frekuensi tinggi dari sebuah sinaps. Proses ini melibatkan aktivasi reseptor NMDA, yang memungkinkan ion kalsium masuk ke dalam neuron postsinaptik. Masuknya kalsium ini mengaktifkan berbagai jalur sinyal yang mengarah pada penyisipan reseptor AMPA ke dalam sinaps, meningkatkan transmisi sinaptik (Bliss & Collingridge, 1993; Costa-Mattioli & Klann, 2009). LTP penting untuk memori jangka panjang karena memperkuat sinaps, sehingga memungkinkan penyimpanan informasi yang lebih stabil dan tahan lama. LTP juga berkontribusi pada memori jangka pendek dengan meningkatkan efisiensi transmisi sinaptik dalam periode waktu yang lebih singkat.

Sebaliknya, LTD adalah pengurangan kekuatan sinaptik dalam jangka panjang yang terjadi setelah sinaps diberikan stimulasi dengan frekuensi rendah. LTD melibatkan internalisasi reseptor AMPA dari sinaps dan mengurangi transmisi sinaptik (Dudek & Bear, 1992). LTD memainkan peran penting dalam memori jangka panjang dengan melemahkan sinaps selektif, yang membantu memperbaiki sirkuit neural dan meningkatkan spesifisitas penyimpanan memori. Proses LTD memungkinkan otak untuk menghapus atau mengurangi sinyal yang tidak penting, membantu dalam pembentukan memori yang lebih spesifik dan efisien.

LTP dan LTD berfungsi sebagai mekanisme adaptif yang menyesuaikan kekuatan sinaptik sesuai dengan kebutuhan pembelajaran dan penyimpanan informasi. LTP memperkuat koneksi sinaptik untuk memastikan informasi penting disimpan dalam jangka panjang, sementara LTD melemahkan koneksi yang tidak relevan untuk meningkatkan efisiensi jaringan neural. Studi neurofisiologi telah mengungkapkan berbagai bentuk plastisitas sinaptik yang bergantung pada aktivitas, termasuk LTP dan LTD, plastisitas tergantung waktu puncak, plastisitas homeostatik, dan metaplastisitas (Bramham, 2010).

d) Konsolidasi dan Penyimpanan Memori

Setelah mekanisme plastisitas sinaptik, dimana sinaps diperkuat atau dilemahkan, informasi baru perlu dikonsolidasi ke dalam memori jangka panjang. Konsolidasi memori melibatkan stabilisasi dan penguatan jejak memori kemudian mengubahnya dari keadaan yang labil menjadi bentuk yang lebih permanen. Proses ini dapat berlangsung dari menit hingga jam dan melibatkan sintesis protein baru. Hipokampus memainkan peran penting dalam tahap awal konsolidasi memori, terutama untuk memori episodik dan spasial. Seiring waktu, memori ini bertahap dipindahkan ke neokorteks untuk penyimpanan

jangka panjang. Proses ini dikenal sebagai konsolidasi sistem memori (Frankland & Bontempi, 2005).

Mekanisme molekuler yang mendasari konsolidasi memori melibatkan berbagai jalur sinyal dan interaksi molekuler. cAMP Response Element-Binding Protein (CREB) adalah faktor transkripsi yang diaktifkan oleh fosforilasi sebagai respons terhadap aktivitas neural. Setelah diaktifkan, CREB mengikat urutan DNA spesifik yang disebut cAMP response elements (CREs) dan mempromosikan transkripsi gen yang terlibat dalam plastisitas sinaptik dan konsolidasi memori (Stern & Alberini, 2013). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) adalah protein yang mendukung kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan diferensiasi neuron. BDNF memainkan peran penting dalam plastisitas sinaptik dan konsolidasi memori. Sinyal BDNF melibatkan aktivasi reseptornya, TrkB, yang memicu jalur sinyal hilir yang mempromosikan penguatan sinaptik dan pembentukan sinaps baru (Lu et al., 2008).

Konsolidasi memori dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti stres, tidur, diet, aktivitas fisik, keterlibatan emosional, pengulangan, dan kualitas serta kuantitas informasi. Tingkat stres yang tinggi dapat meningkatkan kadar kortisol, yang merusak fungsi hipokampus dan mengganggu penyimpanan memori jangka panjang. Tidur, terutama tidur gelombang lambat dan REM (Rapid Eye Movement), sangat penting karena memungkinkan "neural replay" yang memperkuat jejak memori. Nutrisi seperti omega-3 dan antioksidan mendukung kesehatan otak dan proses konsolidasi memori. Olahraga teratur meningkatkan neurogenesis di hipokampus, memperbaiki konsolidasi memori. Pengalaman emosional cenderung diingat lebih kuat karena aktivasi amigdala. Pengulangan dan latihan informasi memperkuat jejak memori dan mendukung konsolidasi jangka panjang, sementara

informasi yang terstruktur baik dan relevan lebih mudah dikonsolidasi (Squire et al., 2015).

e) Penyimpanan dan Pengambilan

Tahap akhir pembentukan memori melibatkan penyimpanan memori yang telah dikonsolidasi di situs penyimpanan jangka panjang otak. Setelah memori disimpan, memori dapat diambil dan diingat saat diperlukan. Pengambilan melibatkan reaktivasi sirkuit neural yang terlibat dalam pengkodean dan konsolidasi awal dari memori tersebut (Stern & Alberini, 2013).

Perbedaan Gen Memori dan Pembelajaran pada Mamalia

Memori dan pembelajaran merupakan proses mendasar yang sangat penting untuk bertahan hidup dan beradaptasi. Proses ini diatur oleh jaringan gen yang kompleks yang bervariasi pada berbagai spesies mamalia, mulai dari mamalia kecil, mamalia besar hingga manusia. Tabel 1 merupakan ringkasan gen dan protein terkait memori.

Tabel 1. Gen terkait memori dan pembelajaran pada mamalia kecil/ tikus

Symbol Gen /protein	Nama resmi gen/protein	Fungsi	Referensi
SYNGAP1	Synaptic Ras GTPase-activating protein 1	Terlibat dalam plastisitas sinaptik dan pembentukan memori referensi spasial dan memori kerja	(Hamdan et al., 2009)
Arc/Arg3.1	Activity-regulated cytoskeleton-associated protein	Gen awal yang penting untuk potensiasi jangka panjang (LTP) dan konsolidasi memori	(Bramham et al., 2008)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	Penting untuk kelangsungan hidup neuron, pertumbuhan, dan plastisitas sinaptik	(Almeida et al., 2005).
GRIA1	Glutamate Receptor Iontropic, AMPA 1	Berperan dalam plastisitas sinaptik dan transmisi sinaptik yang cepat	(Gallo & Ghiani, 2000)
CAMKII	Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II	Berperan dalam plastisitas sinaptik dan proses pembelajaran dan memori LTP	(Colbran & Brown, 2004)
NR2B	N-methyl D-aspartate receptor	Ekspresi berlebihan subunit NR2B di otak depan tikus meningkatkan memori jangka panjang (LTM) dalam berbagai tugas, termasuk pengkondisian rasa takut, pengenalan objek baru, dan kinerja MWM, yang disejajarkan dengan peningkatan potensiasi jangka panjang (LTP) hipokampus	(Noyes et al., 2021)

eIF2 α	Eukaryotic initiation factor 2 alpha	Gen ini penting menginduksi memori LTP yang bergantung pada ekspresi gen	(Costa-Mattioli et al., 2007)
SYN 1 & 2	Synapsin I dan II	penting untuk pengkondisian rasa takut dan memori spasial	(Silva et al., 1996)
Ras-GRF1	Ras Protein Specific Guanine Nucleotide Releasing Factor 1	penting dalam pembelajaran dan memori kontekstual yang bergantung pada hipokampus	(D'Isa et al., 2011)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	Dengan melakukan serangkaian uji, ekspresi berlebih COMT (mencit COMT-OE) menunjukkan defisit kognitif secara selektif di domain yang dipengaruhi oleh alel COMT Val158, yaitu pembelajaran stimulus-respons dan memori kerja.	(Simpson et al., 2014)
CREB	cAMP responsive element binding protein	Fungsi CREB yang ditingkatkan dalam bentuk pengkondisian yang sangat sederhana, studi genetik dan farmakologis pada tikus dan mencit menunjukkan bahwa CREB diperlukan untuk berbagai bentuk memori yang kompleks, termasuk pembelajaran spasial dan sosial, yang dengan demikian mengindikasikan bahwa CREB mungkin merupakan modulator universal dari proses yang diperlukan untuk pembentukan memori.	(Silva et al., 1998)
ATF4	Activating transcription factor 4	Regulator negatif CREB berfungsi sebagai molekul penekan memori.	(Noyes et al., 2021)

Tabel 2. Gen terkait memori dan pembelajaran pada mamalia besar/primata

Symbol Gen /protein	Nama resmi gen/protein	Fungsi	Referensi
SYNGAP1	Synaptic Ras GTPase-activating protein 1	Penting pada primata dalam pembentukan memori dan pembelajaran, terkait dengan disabilitas intelektual dan gangguan spektrum autism	(Hamdan et al., 2009)

Arc/Arg3.1	Activity-regulated cytoskeleton-associated protein	Gen awal yang penting untuk potensiasi jangka panjang. Berperan dalam pembentukan memori dan plastisitas sinaptik pada primata	(Bramham et al., 2008)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	Penting untuk perkembangan saraf dan plastisitas sinaptik	(Almeida et al., 2005).
GRIN2B/ NR2B	Glutamate receptor ionotropic, NMDA 2B	Terlibat dalam plastisitas sinaptik dan fungsi memori	(Arnsten et al., 2021)
NEUROD2	Neuronal differentiation 2	Berperan dalam diferensiasi saraf dan memori	(Chen et al., 2016)
GRIN2A/NR2A	Glutamate receptor ionotropic, NMDA 2A	Gen reseptor yang terlibat dalam plastisitas neuron dan pembentukan memori spasial pada primata	(Ali & Meier, 2009)

Tabel 3. Gen terkait memori dan pembelajaran pada manusia

Symbol Gen /protein	Nama resmi gen/protein	Fungsi	Referensi
FOXP2	Forkhead Box P2	Terkait dengan perkembangan bahasa dan ucapan, terkait dengan memori kerja dan proses pembelajaran	(Lang et al., 2019).
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	Terlibat dalam pemecahan dopamin, memengaruhi memori episodik, memori pengenalan, pembelajaran dan mutasi COMT Val 158 Met menyebabkan skizofrenia	(Simpson et al., 2014)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	Penting untuk kelangsungan hidup neuron, pertumbuhan, dan plastisitas sinaptik	(Almeida et al., 2005).
NR3C1	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1	Mengatur respons stres dan terkait dengan memori verbal dan pembelajaran	(Van der Auwera et al., 2022)

KIBRA	kidney and brain expressed adaptor protein	Terkait dengan kinerja memori dan plastisitas sinaptik	(Mendoza et al., 2022)
H-Ras	Harvey Rat sarcoma virus	Penting jalur presinaptik yang mendorong pembelajaran dan memori	(Kushner et al., 2005)
ERK1/2	Extracellular regulated kinase	penting untuk plastisitas sinaptik dan memori LTP	(Orban et al., 1999)
CREB	cAMP responsive element binding protein	memengaruhi memori jangka panjang	(Squire,2009).

Perbedaan Pemrosesan Informasi Sensorik dan Pembentukan Memori pada Mamalia

Hipokampus dan korteks prefrontal memiliki peran penting dalam memori dan perkembangan kognitif. Pada primata, hipokampus membantu navigasi dan memori episodik dasar, sementara korteks prefrontal mendukung fungsi kognitif dasar seperti memori kerja. Pada manusia, hipokampus lebih kompleks, memungkinkan penyimpanan informasi jangka panjang yang lebih baik. Korteks prefrontal manusia, terutama korteks frontopolar, sangat berkembang, mendukung kapasitas memori kerja yang lebih besar, kemampuan menghubungkan data tidak kontinu, dan kemampuan abstraksi yang lebih tinggi. Perbedaan ini memungkinkan manusia memiliki kemampuan kognitif yang lebih tinggi dibandingkan primata lainnya. Pada mamalia, jenis-jenis memori yang berkembang mencakup memori jangka pendek dan memori episodik dasar. Sementara itu, manusia mengembangkan memori jangka panjang yang kompleks, termasuk memori eksplisit dan implisit, serta memori kerja dengan kapasitas yang lebih besar, memungkinkan integrasi pengalaman masa lalu dan proyeksi masa depan. Perbedaan evolusi ini memungkinkan manusia memiliki kemampuan kognitif yang lebih maju (Levy,2024)

Berikut adalah kajian perbedaan sistem sensorik masing-masing mamalia:

a) Mamalia Kecil (Hewan Pengerat)

Hewan pengerat, seperti tikus dan mencit, memiliki sistem sensorik yang relatif sederhana dibandingkan mamalia besar dan manusia. Organ indera mereka, seperti mata dan telinga, dirancang untuk mendeteksi rangsangan dasar lingkungan. Informasi dari organ sensorik ini diproses di otak melalui jalur saraf yang terdefinisi dengan baik. Pembentukan memori pada hewan pengerat terutama melibatkan hipokampus, wilayah otak yang penting untuk memori spasial dan pembelajaran. Hewan pengerat mengandalkan mekanisme seperti potensiasi jangka panjang (LTP) dan depresi jangka panjang (LTD) untuk membentuk dan menyimpan ingatan (Bliss & Collingridge, 1993).

b) Mamalia Besar (Primata)

Primata, termasuk monyet dan kera, memiliki sistem sensorik yang lebih kompleks dibandingkan hewan pengerat. Mata dan telinga mereka mampu mendeteksi rangsangan yang lebih luas, dan otak mereka memiliki struktur yang lebih maju untuk memproses informasi ini. Korteks visual dan pendengaran pada primata lebih berkembang, memungkinkan persepsi dan interpretasi masukan sensorik yang lebih

canggih. Pembentukan memori pada primata juga melibatkan hipokampus, namun wilayah otak tambahan, seperti korteks prefrontal, memainkan peran penting dalam fungsi kognitif tingkat tinggi dan konsolidasi memori (Frankland & Bontempi, 2005). Pada Monyet, tugas diskriminasi bergantung pada jalur lobus temporal inferior dan neostriatal (Squire, 2009).

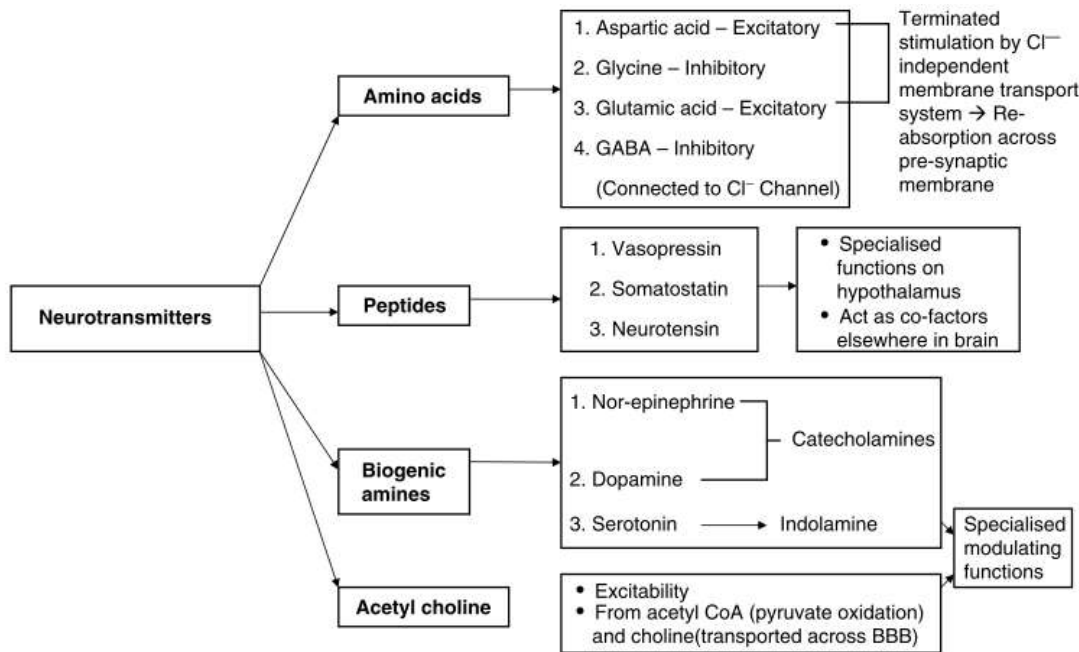
c) Manusia

Manusia memiliki sistem sensorik dan struktur otak paling canggih di antara mamalia. Otak manusia sangat terspesialisasi untuk memproses informasi sensorik dan membentuk ingatan. Mata dan telinga manusia mampu mendeteksi berbagai macam rangsangan, mulai dari perubahan halus dalam cahaya dan suara hingga pola dan rangkaian yang kompleks. Korteks visual dan pendengaran di otak manusia sangat berkembang, memungkinkan persepsi dan interpretasi masukan sensorik yang rumit.

Pembentukan memori pada manusia melibatkan banyak wilayah otak, termasuk hipokampus, korteks prefrontal, dan amigdala. Otak manusia juga menggunakan mekanisme kompleks seperti plastisitas sinaptik, ekspresi gen, dan interaksi jaringan saraf untuk membentuk dan menyimpan ingatan (Stern & Alberini, 2013). Pada manusia, pembelajaran dan retensi pola diskriminasi tergantung pada lobus temporal medial (Squire, 2009).

Perbedaan Fungsi Neurotransmitter dalam Memori dan Pembelajaran pada Mamalia

Memori dan pembelajaran adalah proses kompleks yang melibatkan interaksi berbagai neurotransmitter di otak. Hal penting yang perlu diingat tentang neurotransmitter, dan zat kimia pemberi sinyal secara umum, adalah bahwa efeknya sepenuhnya bergantung pada reseptor



Gambar 2. Klasifikasi neurotransmitter (Humphries et al., 2008)

Kepadatan reseptor neurotransmitter memainkan peran penting dalam memori dan pembelajaran pada mamalia kecil, besar, dan manusia. Pada manusia, penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kepadatan reseptor neurotransmitter di berbagai bagian hipokampus, seperti Cornu Ammonis (CA) dan dentate gyrus (DG). Penelitian terbaru menemukan bahwa kepadatan reseptor di hipokampus manusia dipengaruhi oleh faktor-faktor post-translasi spesifik regional, selain oleh tingkat ekspresi RNA yang sesuai (Zhao et al., 2023).

Perbedaan kepadatan reseptor ini menunjukkan kompleksitas dalam hubungan antara ekspresi gen dan distribusi reseptor, yang berkontribusi pada pemahaman tentang mekanisme memori dan pembelajaran. Misalnya, kepadatan reseptor metabotropik lebih tinggi di CA dibandingkan di DG, yang mempengaruhi cara sinyal ditransmisikan dan diproses dalam hipokampus. Temuan ini menyoroti pentingnya memahami perbedaan regional dalam otak untuk mengembangkan terapi potensial untuk gangguan neurologis dan neuropsikiatrik.

a) Mamalia Kecil

Pada mamalia kecil, seperti hewan pengerat, sistem neurotransmitter yang terlibat dalam memori dan pembelajaran mirip dengan mamalia besar dan manusia. Namun, terdapat beberapa perbedaan dalam kepadatan dan distribusi reseptor neurotransmitter. Misalnya, hewan pengerat memiliki kepadatan reseptor NMDA yang lebih tinggi, yang sangat penting untuk plastisitas sinaptik dan pembentukan

memori. Kepadatan yang lebih tinggi ini dapat berkontribusi pada kemampuan belajar yang ditingkatkan yang diamati pada hewan pengerat selama eksperimen perilaku (Bliss & Collingridge, 1993).

b) Mamalia Besar

Pada mamalia besar, seperti primata, sistem neurotransmitter lebih kompleks dan mirip dengan manusia. Korteks prefrontal, yang terlibat dalam fungsi kognitif tingkat tinggi, lebih berkembang pada primata dan manusia dibandingkan mamalia kecil. Zona ini mengandalkan glutamat dan dopamin secara intensif untuk mendukung proses memori dan pembelajaran. Kompleksitas sistem neurotransmitter yang lebih tinggi pada mamalia besar memungkinkan fungsi kognitif yang lebih canggih dan retensi memori yang lebih baik.

c) Manusia

Manusia memiliki sistem neurotransmitter yang paling maju dan kompleks, yang memungkinkan fungsi kognitif tingkat tinggi dan proses memori yang kompleks. Otak manusia memiliki kepadatan reseptor neurotransmitter yang lebih tinggi dan jaringan koneksi saraf yang lebih luas dibandingkan mamalia lainnya. Kompleksitas ini memungkinkan komunikasi antar neuron yang lebih efisien dan integrasi informasi yang lebih baik, menghasilkan kemampuan memori dan pembelajaran yang meningkat. Tabel 4 adalah ringkasan jenis neurotransmitter yang terkait pembelajaran dan memori dan reseptornya.

Tabel 4. Daftar neurotransmitter dan reseptor yang terlibat dalam proses memori dan pembelajaran pada berbagai jenis mamalia, termasuk hewan kecil, primata besar, dan manusia.

Jenis Mamalia	Jeni Neurotransmitter	Jenis reseptor	Fungsi	Referensi
Mamalia kecil/ Tikus/mencit	Glutamat	NMDAR.; AMPAR; Kainat; GLuR1- GLuR6	a) Glutamat adalah neurotransmitter eksitatori utama yang terlibat dalam plastisitas sinaptik dan pembentukan memori. b) Pada mamalia kecil, reseptor glutamat lebih padat, yang menghasilkan koneksi sinaptik yang lebih kuat dan pembelajaran yang lebih cepat. c) Glu R4 dan GluR2/3 merupakan sel utama pada interneuron hipokampus baik pada tikus maupun monyet d) Terdapat GluR1- GluR4 di tikus e) Reseptor AMPA/kainat memediasi neurotransmisi eksitatori cepat sementara neurotransmisi NMDA terlibat dalam induksi plastisitas sinaptik, termasuk potensiasi jangka panjang dan depresi jangka panjang. AMPAR penting dalam pembentukan memori rekognisi pada tikus, sementara NMDAR untuk membentuk memori jangka pendek dan jangka panjang f) Pada tikus, tingkat NMDAR di CA1, CA3, dan subikulum menurun seiring usia, tetapi tidak di gyrus dentatus. Perbedaan dalam ekspresi NR1 di hipokampus CA3 dan striatum berkorelasi dengan kinerja Morris Water Maze (MWM) g) Agonis mGluR2/3 meningkatkan kinerja memori kerja baik pada primata maupun hewan pengerat.	(Riedel et al., 2003) (Bliss & Collingridge, 1993) (Leranth et al., 1996) (Ozawa et al., 1998) (Morici et al., 2015) (Riedel et al., 2003) (Wang & Arnsten, 2015)

<p>GABA (Gamma-aminobutyric acid)</p>	<p>GABA-A , GABA- B</p>	<p>a) GABA adalah neurotransmitter inhibitori utama yang mengatur eksitabilitas neuron. b) Pada mamalia kecil seperti tikus, GABA, mengurangi waktu escape latensi dalam uji MWM c) Pada tikus, reseptor GABA, terutama reseptor GABA A, sangat penting untuk neurotransmisi inhibitori dan berperan besar dalam mengatur eksitabilitas neuron dan plastisitas sinaptik. Reseptor ini membantu menjaga keseimbangan aktivitas neuronal, yang sangat penting untuk fungsi kognitif dan pembentukan memori d) Tipe GABA lain pada tikus adalah GABA B, yang merupakan subunit reseptor GABA B 1 (GABR1_RAT), tikus yang kekurangan subunit R1 lebih cemas daripada tipe liar). e) Reseptor GABA-A dan GABA-B membatasi akuisisi untuk menyeimbangkan kekuatan memori yang terbentuk dengan rangsangan yang digunakan dalam pengkondisian penciuman</p>	<p>(Almutairi et al., 2024); (Ghit et al., 2021); (Terunuma, 2018) (Noyes et al., 2021)</p>
<p>Asetilkolin</p>	<p>Muskarinik ; nikotin; M1, α7nAChR</p>	<p>a) Reseptor muskarinik sentral terlibat dalam proses kognitif yang lebih tinggi seperti pembelajaran dan memori. Secara umum reseptor M1 memainkan peran fungsional penting dalam memori. Antagonisme reseptor M1 sentral dengan pirenzepin intrahipokampus mengganggu memori spasial pada model tikus b) Reseptor nikotinik-asetilkolin alfa 7, PNU-120596 meningkatkan efek donepezil pada pembelajaran dan memori pada hewan pengerat tua dan primata non-manusia. Reseptor nikotinik penting dalam memusatkan perhatian</p>	<p>(Abrams et al., 2006); (Callahan et al., 2013)</p>
<p>Dopamin</p>	<p>D1-5</p>	<p>Peran penting sistem dopaminergik hipokampus telah ditunjukkan dalam beberapa jenis pembelajaran</p>	<p>(Khan et al., 2000).</p>

			termasuk penghindaran pasif, diskriminasi visual dan pembelajaran penguatan positif. Penipisan dopamin di hipokampus mengganggu navigasi spasial. Beberapa kelompok tikus telah menunjukkan bahwa potensiasi jangka panjang (LTP), salah satu bentuk plastisitas sinaptik, difasilitasi oleh reseptor dopamin D1 hingga D5	
	Serotonin	5-HT2AR; (5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT1B, 5-HT7	Sejumlah penelitian pada tikus telah menunjukkan bukti bahwa serotonin berperan penting dalam proses konsolidasi memori.	(Bekinschtein et al., 2013).
Mamalia besar/ primata	Glutamat	NMDAR.; AMPAR; Kainat; GLuR1- GLuR6; (GluRs),, GluA2, GluN2A, NR1, GluN2B	<ul style="list-style-type: none"> a) Pada mamalia besar dan manusia, reseptor glutamat lebih tersebar merata, memungkinkan pembentukan memori yang lebih stabil dan tahan lama b) Reseptor glutamat (GluRs) memediasi sebagian besar neurotransmisi eksitatori dalam sistem saraf pusat (SSP) mamalia. Reseptor ini juga berpartisipasi dalam perubahan plastis dalam kemanjuran transmisi sinaptik yang mendasari memori dan pembelajaran, dan pembentukan jaringan saraf selama perkembangan, GluR2 pada hewan besar mengandung arginin c) GluA2 penting pada monyet untuk test akuisisi yang banyak terdapat di Gyrus Dentate d) Reseptor GluN2A terdapat pada jaringan otak manusia dan primata tetapi tidak pada jaringan otak hewan pengerat.yang berperan dalam pembelajaran dan memori asosiatif e) Pada monyet, ekspresi NR1 berkurang di gyrus dentatus. Reseptor GluN2B pada monyet berperan melakukan tugas memori kerja spasial 	<p>(Bliss & Collingridge, 1993)</p> <p>(Ozawa et al., 1998)</p> <p>(Hara et al., 2012)</p> <p>(Warming et al., 2019) ;</p> <p>(Riedel et al., 2003)</p>
	GABA	GABA-A ; GABA-B	a) Pada mamalia besar dan manusia, GABA memberikan neuroprotektif dan mengurangi stress. Reseptor ini	(Almutairi et al., 2024)

			<p>membantu menjaga keseimbangan aktivitas neuronal, yang sangat penting untuk fungsi kognitif dan pembentukan memori. Pada mamalia besar, reseptor GABA juga menjalankan fungsi menjaga kontrol inhibitori atas aktivitas neuronal.</p> <p>b) Keberagaman subunit reseptor GABA-A memungkinkan respons fisiologis dan farmakologis yang beragam, yang mendukung fungsi otak yang kompleks</p>	(Ghit et al., 2021)
	Asetilkolin	Muskarinik dan nikotin	<p>a) Asetilkolin dapat meningkatkan pengkodean dengan meningkatkan kekuatan masukan aferen relatif terhadap umpan balik, dengan berkontribusi pada osilasi ritme theta, dengan mengaktifkan mekanisme intrinsik untuk lonjakan persisten, dan dengan meningkatkan modifikasi sinapsis. Lesi kolinergik korteks perirhinal pada monyet menyebabkan gangguan pada kinerja pencocokan tertunda visual terhadap sampel</p> <p>b) Reseptor muskarinik M1 pada neuron prefrontal primata penting untuk mengkode representasi memori kerja</p>	<p>(Hasselmo, 2006)</p> <p>(Vijayraghavan & Everling, 2021)</p>
	Dopamin	D1-5	<p>Berikut adalah fungsi masing-masing reseptor D dalam korteks prefrontal primata bukan manusia:</p> <p>Reseptor D1 penting dalam memori kerja, D2 untuk respon motorik, D3 untuk fungsi motor dan kognitif, D4 untuk pengendalian perilaku dan mengambil Keputusan dan D5 penting dalam modulasi neurotransmitter eksitatori dan kognif. Pada monyet, reseptor D3 di korteks prefrontal mengatur memori kerja Pada primata non-manusia, reseptor D1 di sinaps axospinous pada neuron piramidal yang terlibat dalam mempertahankan informasi dalam memori jangka pendek atau kerja</p>	(Jakab & Goldman-Rakic, 1998).

	Serotonin	5-HT1A ; 5-HT1B; 5-HT 2A; 5-HT3	Korteks prefrontal monyet di laboratorium menunjukkan bahwa serotonin memfasilitasi neurotransmisi eksitatori pada neuron piramidal yang terlibat dalam pemrosesan informasi	(Jakab & Goldman-Rakic, 1998).
Manusia	Glutamat	NMDAR,; AMPAR; Kainat; GLuR1- GLuR6;	<ul style="list-style-type: none"> a) Glutamat sangat penting untuk plastisitas sinaptik dan pembentukan memori. Pada manusia, distribusi reseptor glutamat memungkinkan stabilitas dan ketahanan memori yang lebih besar b) mGluR adalah anggota superfamili reseptor berpasangan protein-G (GPCR), keluarga gen reseptor yang paling melimpah dalam genom manusia. Keberadaan reseptor glutamat neuromodulatori, yang disebut reseptor glutamat metabotropik (mGluR), menyediakan mekanisme yang memungkinkan glutamat memodulasi eksitabilitas sel dan transmisi sinaptik melalui jalur pensinyalan pembawa pesan kedua. Distribusi protein mGluR yang luas menunjukkan bahwa reseptor neuromodulator ini memiliki kemampuan untuk berpartisipasi dalam berbagai fungsi di seluruh SSP dan dapat menjadi target ideal untuk intervensi terapeutik dalam berbagai gangguan SSP c) Pasien Alzheimer, berkurangnya glutamat dan pengikatan NMDA di hipokampus terkait usia 	<p>(Bliss & Collingridge, 1993)</p> <p>(Niswender & Conn, 2010)</p> <p>(Riedel et al., 2003)</p>
	GABA	GABA -A; GABA-B	<ul style="list-style-type: none"> a) GABA meningkatkan waktu pencarian visual dibandingkan dengan plasebo dan memberikan efek neuroprotektif b) Pada manusia, reseptor GABA sangat penting untuk neurotransmisi inhibitori cepat di otak. Disfungsi reseptor GABA-A dikaitkan dengan berbagai gangguan neurologis dan penyakit mental, termasuk epilepsi, kecemasan, dan insomnia. Ada 19 GABA-A yang telah teridentifikasi pada manusia: enam α (alpha1-6), tiga β 	<p>(Almutairi et al., 2024)</p> <p>(Ghit et al., 2021).</p>

			(beta1-3), tiga γ (gamma1-3), tiga ρ (rho1-3), dan masing-masing satu untuk δ (delta), ϵ (epsilon), π (pi), dan θ (theta)	
	Asetilkolin	Muskarinik ; nikotin	<p>a) Kadar ACh dalam darah utuh pada sampel sapi dan kuda masing-masing sekitar 40 dan sepuluh kali lipat lebih tinggi daripada pada manusia. Sampel kambing, tikus, dan domba memiliki konsentrasi ACh darah utuh yang lebih rendah daripada manusia</p> <p>b) Agonis reseptor M1/M4 telah dilaporkan meningkatkan kognisi pada pasien dengan penyakit Alzheimer pada manusia</p>	<p>(Fujii et al., 1995)</p> <p>(Abrams et al., 2006).</p>
	Dopamin	D1-5	Persarafan dopamin mesokortikal ke korteks prefrontal, cingulate, dan entorhinal terlibat dalam fungsi emosional, motivasi, dan kognitif. Perbedaan spesies yang menonjol dalam pelabelan reseptor D5 diamati dalam formasi hipokampus. Pada tikus, reseptor terkonsentrasi di badan sel saraf, sedangkan pada manusia, reaktivitas dikaitkan dengan serat dendritik neuron	(Khan et al., 2000).
	Serotonin	5-HT1A ; 5-HT1D α ; 5-HT1D β ; 5-ht1E; 5-HT2A; 5-HT2B; 5-HT2C ; 5-HT3; 5-HT4; 5-ht5A; 5-HT5B; 5-ht6; 5-HT7	Reseptor serotonin 5-HT2AR dalam korteks prefrontal penting dalam memori episodik pada manusia. Kekurangan serotonin selain mempengaruhi memori juga berdampak pada berbagai kondisi kejiwaan seperti gangguan obsesif kompulsif, autisme dan skizofrenia	(Bekinschtein et al., 2013).

Mengapa Mamalia Menjadi Model Utama untuk Penelitian Pembelajaran dan Memori

Nonhuman primatas (NHP) atau penelitian tanpa manusia sering digunakan dalam karena NHP memiliki kemiripan dengan manusia dalam hal fisiologi, struktur otak, reproduksi, perkembangan, kemampuan kognitif, dan kompleksitas sosial. NHP dianggap sebagai model yang sangat baik dalam penelitian biomedis, namun penggunaannya memerlukan pertimbangan etika yang signifikan (Philips et al., 2014).

Mamalia, khususnya hewan pengerat dan primata, secara evolusi dekat dengan manusia, sehingga menjadikan mereka model penting untuk penelitian kognitif. Kesamaan ini meningkatkan kesamaan struktur dan fungsi otak, sehingga temuan dari penelitian mamalia dapat diterapkan pada kognisi manusia. Pada hipokampus, bagian otak yang penting untuk pembentukan memori, memiliki struktur serupa pada mamalia. Kesamaan ini memungkinkan peneliti untuk mengekstrapolasi hasil yang diperoleh dari model hewan ke manusia dengan lebih handal (Fanselow & Dong, 2010). Mamalia mempunyai sistem saraf yang sangat kompleks dan berkembang dengan baik yang penting untuk mempelajari proses kognitif yang kompleks. Struktur kunci yang terlibat dalam pembelajaran dan memori, seperti hipokampus, korteks prefrontal, dan amigdala, berkembang dengan baik pada mamalia. Hipokampus mengintegrasikan memori jangka pendek ke dalam memori jangka panjang dan berperan dalam navigasi spasial. Studi pada hewan pengerat telah mengungkapkan mekanisme rinci tentang bagaimana plastisitas sinaptik terjadi di wilayah ini (Eichenbaum, 2000).

Susunan genetik mamalia, khususnya hewan pengerat, telah terpetakan dengan baik dan memiliki kemiripan tinggi dengan susunan genetik manusia. Kesamaan genetik ini memungkinkan untuk memanipulasi gen tertentu dan mempelajari pengaruhnya terhadap pembelajaran dan memori. Misalnya pada tikus dan mencit dapat direkayasa secara genetik untuk mengekspresikan atau menghapus gen tertentu seperti BDNF dan SYNGAP1, sehingga mengungkap bagaimana gen ini mengatur plastisitas dan memori sinaptik (Li et al., 2006).

Mamalia menunjukkan perilaku kompleks yang terkait dengan pembelajaran dan ingatan manusia. Karena kompleksitas perilaku ini, berbagai tes kognitif dapat digunakan untuk menilai memori dan pembelajaran dalam lingkungan yang terkendali. Penelitian telah menunjukkan bahwa hewan pengerat dapat mengintegrasikan pengalaman spasial, seperti yang ditunjukkan dalam tugas pembelajaran navigasi seperti Morris Water Maze. Hal ini membantu peneliti memahami bagaimana paparan sebelumnya memfasilitasi pembelajaran (Arnsten & Rubia, 2012; Gläscher et al., 2012; Tolman, 1948; Vorhees & Williams, 2006).

Kesimpulan

Mamalia memiliki tahapan kompleks dalam pembentukan memori dan proses pembelajaran yang melibatkan gen dan neurotransmitter spesifik. Kedekatan evolusi mamalia dengan manusia memberikan wawasan penting tentang fungsi otak yang penting untuk pengkodean, penyimpanan, dan pengambilan memori, serta mekanisme molekuler seperti transkripsi dan plastisitas sinaptik. Studi tentang gen memori seperti SYNGAP1, Arc/Arg3.1, BDNF, FOXP2, COMT, NR3C1, KIBRA, H-Ras, dan ERK1/2 mengungkapkan peran penting mereka dalam proses memori. Memahami gangguan dalam homeostasis neurotransmitter dapat membantu mengatasi banyak gangguan

neurologis dan neurodegeneratif.

Ucapan terima kasih

Terimakasih saya ucapkan kepada Dr. Slamet Widiyanto, M.Sc, Prof.drh. Dwi Liliek Kusindarta, M.P., Ph.D dan Dr.biol.hom. Nastiti Wijayanti, M.Si selaku promotor dan ko-promotor atas bimbingan serta saran dalam penulisan review ini.

Referensi

- Abrams, P., Andersson, K. E., Buccafusco, J. J., Chapple, C., de Groat, W. C., Fryer, A. D., Kay, G., Laties, A., Nathanson, N. M., Pasricha, P. J., & Wein, A. J. (2006). Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *British journal of pharmacology*, 148(5), 565–578.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706780>
- Ali, F., & Meier, R. (2009). Primata home range and GRIN2A, a receptor gene involved in neuronal plasticity: Implications for the evolution of spatial memory. *Genes, Brain and Behavior*, 8(4), 435–441.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00489.x>
- Almeida, R. D., Manadas, B. J., Melo, C. V., Gomes, J. R., Mendes, C. S., Grãos, M. M., Carvalho, R. F., Carvalho, A. P., & Duarte, C. B. (2005). Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell death and differentiation*, 12(10), 1329–1343.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401662>
- Almutairi, Shahad, Amaya Sivadas, and Andrea Kwakowsky. 2024. "The Effect of Oral GABA on the Nervous System: Potential for Therapeutic Intervention" *Nutraceuticals* 4, no. 2: 241-259.
<https://doi.org/10.3390/nutraceuticals4020015>
- Arnsten, A. F. T., Datta, D., & Preuss, T. M. (2021). *Studies of aging nonhuman primates*

- illuminate the etiology of early-stage Alzheimer's-like neuropathology: An evolutionary perspective. *American journal of primatology*, 83(11), e23254. <https://doi.org/10.1002/ajp.23254>
- Arnsten, A. F., & Rubia, K. (2012). Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356–367. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.008>
- Arnsten, A. F. T., Wang, M., & Paspalas, C. D. (2015). Dopamine's actions in primata prefrontal cortex: Challenges for treating cognitive disorders. *Pharmacological Reviews*, 67(3), 681–696. <https://doi.org/10.1124/pr.115.010512>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and Its Control Processes. In K. W. Spence, & J. T. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (Vol. 2, pp. 89-195). New York: Academic Press. [http://dx.doi.org/10.1016/s0079-7421\(08\)60422-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0079-7421(08)60422-3)
- Bandura, A. (1961). *Social learning theory*. General Learning Press. https://www.asecib.ase.ro/mps/Bandura_SocialLearningTheory.pdf
- Bekinschtein, P., Renner, M. C., Gonzalez, M. C., & Weisstaub, N. (2013). Role of medial prefrontal cortex serotonin 2A receptors in the control of retrieval of recognition memory in rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(40), 15716–15725. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2087-13.2013>
- Bergson, C., Mrzljak, L., Smiley, J. F., Pappy, M., Levenson, R., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Regional, cellular, and subcellular variations in the distribution of D1 and D5 dopamine receptors in primata brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 15(12), 7821–7836. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-12-07821.1995>
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31–39. <https://doi.org/10.1038/361031a0>
- Bramham C. R. (2010). LTP not equal Learning: Lessons from Short-Term Plasticity. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 4, 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.003.2010>
- Bramham, C. R., Worley, P. F., Moore, M. J., & Guzowski, J. F. (2008). The immediate early gene *arc/arg3.1*: regulation, mechanisms, and function. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(46), 11760–11767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3864-08.2008>
- Callahan, P. M., Hutchings, E. J., Kille, N. J., Chapman, J. M., & Terry, A. V. (2013). Positive allosteric modulator of alpha 7 nicotinic-acetylcholine receptors, PNU-120596 augments the effects of donepezil on learning and memory in aged rodents and non-human primatas. *Neuropharmacology*, 67, 201–212. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.10.019>
- Chen, F., Moran, J. T., Zhang, Y., Ates, K. M., Yu, D., Schrader, L. A., Das, P. M., Jones, F. E., & Hall, B. J. (2016). The transcription factor NeuroD2 coordinates synaptic innervation and cell intrinsic properties to control excitability of cortical pyramidal neurons. *The Journal of physiology*, 594(13), 3729–3744. <https://doi.org/10.1113/JP271953>
- Colbran, R. J., & Brown, A. M. (2004). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and synaptic plasticity. *Current opinion in neurobiology*, 14(3), 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.05.008>
- Costa-Mattioli, M., Gobert, D., Stern, E., Gamache, K., Colina, R., Cuello, C., Sossin, W., Kaufman, R., Pelletier, J., Rosenblum, K., Krnjević, K., Lacaille, J. C., Nader, K., & Sonenberg, N. (2007). eIF2alpha phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short- to long-term synaptic plasticity and memory. *Cell*, 129(1), 195–

206.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.050>
- Costa-Mattioli, M., Sossin, W. S., Klann, E., & Sonenberg, N. (2009). Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron*, 61(1), 10–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.055>
- d'Isa, R., Clapcote, S. J., Voikar, V., Wolfer, D. P., Giese, K. P., Brambilla, R., & Fasano, S. (2011). Mice Lacking Ras-GRF1 Show Contextual Fear Conditioning but not Spatial Memory Impairments: Convergent Evidence from Two Independently Generated Mouse Mutant Lines. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5, 78. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00078>
- Daw, N. D., Niv, Y., & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature neuroscience*, 8(12), 1704–1711. <https://doi.org/10.1038/nn1560>
- Dudek, S. M., & Bear, M. F. (1992). Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(10), 4363–4367. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4363>
- Eichenbaum H. (2000). A cortical-hippocampus system for declarative memory. *Nature reviews. Neuroscience*, 1(1), 41–50. <https://doi.org/10.1038/35036213>
- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures?. *Neuron*, 65(1), 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Fitzgerald, P. J. (2009). Neuromodulating mice and men: Are there functional species differences in neurotransmitter concentration? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(7), 1037–1041. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.04.003>
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(2), 119–130. <https://doi.org/10.1038/nrn1607>
- Fujii, T., Yamada, S., Yamaguchi, N., Fujimoto, K., Suzuki, T., & Kawashima, K. (1995). Species differences in the concentration of acetylcholine, a neurotransmitter, in whole blood and plasma. *Neuroscience letters*, 201(3), 207–210. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12180-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12180-3)
- Gallo, V., & Ghiani, C. A. (2000). Glutamate receptors in glia: new cells, new inputs and new functions. *Trends in pharmacological sciences*, 21(7), 252–258. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01494-2](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01494-2)
- Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., & Hussein, D. E. E. (2021). GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 19(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
- Hamdan, F. F., Gauthier, J., Spiegelman, D., Noreau, A., Yang, Y., Pellerin, S., Dobrzyniecka, S., Côté, M., Perreau-Linck, E., Carmant, L., D'Anjou, G., Fombonne, E., Addington, A. M., Rapoport, J. L., Delisi, L. E., Krebs, M. O., Mouaffak, F., Joobar, R., Mottron, L., Drapeau, P., Synapse to Disease Group (2009). Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *The New England journal of medicine*, 360(6), 599–605. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805392>
- Gläscher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., Paul, L. K., & Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(36), 14681–14686. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206608109>
- Goldman-Rakic, P.S., Bergson, C., Mrzljak, L., Williams, G.V. (1997). Dopamine Receptors and Cognitive Function in Nonhuman Primates. In: Neve, K.A., Neve, R.L. (eds) *The Dopamine Receptors. The Receptors*. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2635-0_16

- Hasselmo M. E. (2006). The role of acetylcholine in learning and memory. *Current opinion in neurobiology*, 16(6), 710–715. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.09.002>
- Jakab, R. L., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primata cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(2), 735–740. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.735>
- Khan, Z. U., Gutiérrez, A., Martín, R., Peñafiel, A., Rivera, A., & de la Calle, A. (2000). Dopamine D₅ receptors of rat and human brain. *Neuroscience*, 100(4), 689–699. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00274-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00274-8)
- Kushner, S. A., Elgersma, Y., Murphy, G. G., Jaarsma, D., van Woerden, G. M., Hojjati, M. R., Cui, Y., LeBoutillier, J. C., Marrone, D. F., Choi, E. S., De Zeeuw, C. I., Petit, T. L., Pozzo-Miller, L., & Silva, A. J. (2005). Modulation of presynaptic plasticity and learning by the H-ras/extracellular signal-regulated kinase/synapsin I signaling pathway. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(42), 9721–9734. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2836-05.2005>
- Lang, X., Zhang, W., Song, X., Zhang, G., Du, X., Zhou, Y., Li, Z., & Zhang, X. Y. (2019). FOXP2 contributes to the cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Aging*, 11(16), 6440–6448. <https://doi.org/10.18632/aging.102198>
- Leranth, C., Szeideemann, Z., Hsu, M., & Buzsáki, G. (1996). AMPA receptors in the rat and primata hipokampus: a possible absence of GluR2/3 subunits in most interneurons. *Neuroscience*, 70(3), 631–652. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)83003-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)83003-x)
- Levy R. (2024). The prefrontal cortex: from monkey to man. *Brain : a journal of neurology*, 147(3), 794–815. <https://doi.org/10.1093/brain/awad389>
- Li, S., Tian, X., Hartley, D. M., & Feig, L. A. (2006). Distinct roles for Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) and Ras-GRF2 in the induction of long-term potentiation and long-term depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(6), 1721–1729. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3990-05.2006>
- Logothetis N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory?. *Neurobiology of learning and memory*, 89(3), 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.018>
- Mecklinger, A., & Kamp, siri M. (2023). Observing memory encoding while it unfolds: Functional interpretation and current debates regarding ERP subsequent memory effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105347>
- Morici, J. F., Bekinschtein, P., & Weisstaub, N. V. (2015). Medial prefrontal cortex role in recognition memory in rodents. *Behavioural Brain Research*, 292, 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.06.030>
- Morris R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 11(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 50, 295–322. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533>
- Noyes, N. C., Phan, A., & Davis, R. L. (2021). Memory suppressor genes: Modulating acquisition, consolidation, and forgetting. *Neuron*, 109(20), 3211–3227. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.001>

- Orban, P. C., Chapman, P. F., & Brambilla, R. (1999). Is the Ras-MAPK signalling pathway necessary for long-term memory formation?. *Trends in neurosciences*, 22(1), 38–44. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01306-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01306-x)
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex* (Translated by G. V. Anrep). Oxford University Press. https://www.psychologywizard.net/uploads/2/6/6/4/26640833/pavlov_lecture_18.pdf
- Phillips, K. A., Bales, K. L., Capitanio, J. P., Conley, A., Czoty, P. W., 't Hart, B. A., Hopkins, W. D., Hu, S. L., Miller, L. A., Nader, M. A., Nathanielsz, P. W., Rogers, J., Shively, C. A., & Voytko, M. L. (2014). Why primata models matter. *American journal of primatology*, 76(9), 801–827. <https://doi.org/10.1002/ajp.22281>
- Rauen K. A. (2007). HRAS and the Costello syndrome. *Clinical genetics*, 71(2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x>
- Riedel, G., Platt, B., & Micheau, J. (2003). Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural Brain Research*, 140(1-2), 1–47. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00272-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00272-3)
- Schacter, D. L., & Badgaiyan, R. D. (2001). Neuroimaging of priming: New perspectives on implicit and explicit memory. *Current Directions in Psychological Science*, 10(1), 1–4. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00101>
- Silva, A. J., Rosahl, T. W., Chapman, P. F., Marowitz, Z., Friedman, E., Frankland, P. W., Cestari, V., Cioffi, D., Südhof, T. C., & Bourchouladze, R. (1996). Impaired learning in mice with abnormal short-lived plasticity. *Current biology : CB*, 6(11), 1509–1518. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(96\)00756-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(96)00756-7)
- Silva, A. J., Kogan, J. H., Frankland, P. W., & Kida, S. (1998). CREB and memory. *Annual review of neuroscience*, 21, 127–148. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.127>
- Simpson, E. H., Morud, J., Winiger, V., Biezonski, D., Zhu, J. P., Bach, M. E., Malleret, G., Polan, H. J., Ng-Evans, S., Phillips, P. E., Kellendonk, C., & Kandel, E. R. (2014). Genetic variation in COMT activity impacts learning and dopamine release capacity in the striatum. *Learning & memory* (Cold Spring Harbor, N.Y.), 21(4), 205–214. <https://doi.org/10.1101/lm.032094.113>
- Skinner, B. F. (1938). *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. Appleton-Century. https://www.researchgate.net/publication/313181463_The_behavior_of_organisms_-_Skinner_BF
- Squire L. R. (2009). Memory and brain systems: 1969-2009. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(41), 12711–12716. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3575-09.2009>
- Squire, L. R., Genzel, L., Wixted, J. T., & Morris, R. G. (2015). Memory consolidation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(8), a021766. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021766>
- Stern, S. A., & Alberini, C. M. (2013). Mechanisms of memory enhancement. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 5(1), 37-53. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1196>
- Terunuma M. (2018). Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 94(10), 390–411. <https://doi.org/10.2183/pjab.94.026>
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, 55(4), 189-208. <https://doi:10.1037/h0061626>
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. In *Organization of Memory* (pp. 381-403). Academic Press. <https://garfield.library.upenn.edu/classics1987/A1987K827400001.pdf>
- Van der Auwera, S., Klinger-König, J., Wittfeld, K., Terock, J., Hannemann, A., Bülow, R., Nauck, M., Völker, U., Völzke, H., & Grabe, H. J. (2022). The interplay between genetic variation and gene expression of the

- glucocorticoid receptor gene NR3C1 and blood cortisol levels on verbal memory and hipokampus volumes. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(8), 1505–1516. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01420-w>
- Vicini S. (2008). The role of GABA and glutamate on adult neurogenesis. *The Journal of physiology*, 586(16), 3737–3738. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159046>
- Vijayraghavan, S., & Everling, S. (2021). Neuromodulation of Persistent Activity and Working Memory Circuitry in Primata Prefrontal Cortex by Muscarinic Receptors. *Frontiers in Neural Circuits*, 15(March), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.648624>
- Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006). Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*, 1(2), 848-858. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>
- Zhao, L., Mühleisen, T. W., Pelzer, D. I., Burger, B., Beins, E. C., Forstner, A. J., Herms, S., Hoffmann, P., Amunts, K., Palomero-
Gallagher, N., & Cichon, S. (2023). Relationships between neurotransmitter receptor densities and expression levels of their corresponding genes in the human hippocampus. *NeuroImage*, 273, 120095. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120095>