Modelo computacional da neurogênese adulta no giro denteado e CA3

Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba

PPGNeC: Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Prof. Dr. Flávio Freitas Barbosa

Maio, 2024

**Modelo computacional da neurogênese adulta no giro denteado e CA3**

**Linha de pesquisa**: Psicobiologia: Processos Psicológicos Básicos e Neuropsicologia

**Orientador**: Prof. Dr. Flávio Freitas Barbosa

# Resumo

A neurogênese adulta no giro denteado (GD) do hipocampo, uma das raras regiões cerebrais onde esse processo ocorre, desempenha um papel crucial na codificação e consolidação de memórias. Estudos anteriores focam principalmente nos efeitos locais da neurogênese no GD e as implicações em sua principal função, a separação de padrões, negligenciando seu impacto em áreas conectadas como a CA3. Este projeto visa preencher essa lacuna, desenvolvendo um modelo de condutância GD-CA3 para analisar a influência das células granulares jovens (CGj) geradas pela neurogênese na separação de padrões do circuito e na capacidade de armazenamento de memória da área CA3. Outra proposta do trabalho é a criação de um modelo que incorpore a maturação temporal das CGjs, abordando uma limitação comum em modelos que tratam essas células como uma população estática. Este modelo permitirá uma avaliação mais realista do impacto da neurogênese na memória ao considerar a transição das CGjs para células granulares adultas (CGas). Serão criados três modelos no total: um com neurogênese sem maturação temporal (NG), um controle sem neurogênese (C) e um com neurogênese e maturação temporal (NGt). Os modelos serão submetidos a simulações para quantificar a eficiência na separação de padrões e na capacidade de armazenamento de memória. Espera-se que a neurogênese aumente a capacidade de armazenamento de memória no CA3, mesmo que inicialmente comprometa a separação de padrões no GD. A introdução da maturação temporal (modelo NGt) deverá melhorar tanto a separação de padrões quanto a capacidade de armazenamento. Este estudo propõe uma abordagem holística e realista, tendo implicações sobre o entendimento da função da neurogênese adulta na formação e consolidação de memórias.

**Palavras-chave:** Neurogênese adulta, hipocampo, modelo computacional, giro denteado, CA3.

# Introdução

Ao hipocampo atribui-se fundamental papel na codificação, consolidação e recordação de memórias declarativas [(Eichenbaum, 1999)](https://www.zotero.org/google-docs/?vdCM12). O hipocampo dos mamíferos recebe aferências de diversas áreas de associação do cérebro, onde informações de várias modalidades sensoriais são combinadas, através do córtex para-hipocampal, que inclui, de principal importância, o córtex entorrinal (CE) [(Eichenbaum, 2000)](https://www.zotero.org/google-docs/?nvt1fb). Com toda essa informação sensorial convergindo para o hipocampo, ele codifica associações de eventos experienciados, servindo sua principal função de aprendizado e memória [(Berdugo‐Vega et al., 2023; Henke, 2010)](https://www.zotero.org/google-docs/?k1iRhe).

Simplista e tradicionalmente, a estrutura do hipocampo tem sido descrita como sendo composta principalmente pelo circuito tri-sináptico (GD - CA3 - CA1). O CE serve como principal entrada para o giro denteado (GD), através da via perfurante (VP), seus neurônios se conectam com as células granulares (CG) numa razão de 1:10; importantemente, o CE também envia aferências para CA3 e CA1, o que vai contra a noção simplista de que o hipocampo é composto apenas pelo circuito tri-sináptico [(Basu & Siegelbaum, 2015)](https://www.zotero.org/google-docs/?CFhXUo). Justamente por essa conectividade divergente do CE para o GD, acredita-se que o GD seja responsável por uma função computacional chamada separação de padrões, através de sua atividade esparsa e da frequência de disparos das CGs [(Hainmueller & Bartos, 2020; Kesner & Hopkins, 2006; Yassa & Stark, 2011)](https://www.zotero.org/google-docs/?R7RPwu). A separação de padrões desambigua informações similares, permitindo identificar e diferenciar experiências distintas mas extremamente similares, por exemplo experiências de um mesmo lugar, com as mesmas pessoas e objetos presentes e em uma rotina similar [(Eichenbaum, 2004)](https://www.zotero.org/google-docs/?hffLlD).

A projeção do giro denteado (GD) para o CA3 é altamente convergente. As células piramidais do CA3 (PCA3) excitam interneurônios e outras PCA3s, formando uma rede associativa com conexões recorrentes em uma ampla área, mas com baixa conectividade, permitindo a aquisição e recordação de representações neurais através do completamento de padrões [(Le Duigou et al., 2014)](https://www.zotero.org/google-docs/?HXdJCm). Através dos colaterais de Schaffer, o CA3 projeta-se ao CA1, que atua como uma interface entre o hipocampo e o córtex, onde memórias são consolidadas e recordadas [(Bartsch et al., 2011)](https://www.zotero.org/google-docs/?ZV9eK8).

Além do seu papel fundamental na separação de padrões, o GD é uma das únicas áreas do encéfalo de mamíferos que apresenta neurogênese adulta, a formação de novos neurônios a partir de células-tronco após o desenvolvimento, gerando células granulares jovens continuamente durante a vida [(Boldrini et al., 2018)](https://www.zotero.org/google-docs/?fCgXqQ). A neurogênese adulta em mamíferos ocorre apenas em algumas outras áreas específicas, como no bulbo olfatório em roedores e possivelmente no estriado, amígdala e hipotálamo em humanos [(Alonso et al., 2024; Jurkowski et al., 2020)](https://www.zotero.org/google-docs/?sCDl2f). CGs jovens (CGj) apresentam características eletrofisiológicas distintas cerca de quatro a seis semanas após o nascimento, período em que formam conexões com o CA3 [(Zhao et al., 2006)](https://www.zotero.org/google-docs/?NelKoG), desenvolvem dendritos complexos e mostram maior plasticidade sináptica e hiperexcitabilidade comparadas às CGs adultas (CGas) [(Aimone et al., 2014)](https://www.zotero.org/google-docs/?1nXsbS), oferecendo uma janela crítica para a plasticidade e a codificação de memória [(Berdugo‐Vega et al., 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?bqszUT).

Dada a dificuldade de experimentação no GD e a complexidade da informação processada no hipocampo, modelos computacionais têm sido inestimáveis para compreender o papel da neurogênese, que ainda não é bem entendida [(Aimone, 2016)](https://www.zotero.org/google-docs/?IVHmPX). Modelos computacionais variam em escala, realismo biológico, circuitos modelados e diversos outros fatores; portanto há uma gama de diferentes resultados acerca da função da neurogênese, mas as principais teorias postulam que as CGjs estão envolvidas ou diretamente com a codificação de memórias, ou como moduladoras do sistema [(Aimone, 2016; Berdugo‐Vega et al., 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?ULto6O).

Este projeto de mestrado propõe uma abordagem inovadora ao empregar um modelo computacional de condutância [(Hodgkin & Huxley, 1952)](https://www.zotero.org/google-docs/?DGbOBq) do hipocampo para investigar a função da neurogênese adulta no GD e as consequências dela no CA3, com o objetivo de completar lacunas no entendimento da função da neurogênese na codificação, armazenamento e recordação de memórias.

# 

# Justificativa

Muito embora já existam diversos trabalhos que tentam definir uma função para a neurogênese, a função dessas células jovens ainda não é entendida [(Aimone, 2016; Aimone & Gage, 2011; Berdugo‐Vega et al., 2023; Fares et al., 2019)](https://www.zotero.org/google-docs/?LHH7jn).

Diversos estudos acerca desse tema têm se concentrado principalmente nos efeitos da neurogênese no próprio GD e na separação de padrões realizada por tal [(Berdugo‐Vega et al., 2023; Kim & Lim, 2024; Wang et al., 2024)](https://www.zotero.org/google-docs/?ohIyCb), negligenciando seu impacto nas regiões conectadas, como a área CA3. Portanto, este projeto visa preencher essa lacuna ao examinar também como as células granulares jovens afetam a capacidade de armazenamento de memória na área CA3, e como as retroprojeções dessa área para o GD influenciam o sistema [(Myers & Scharfman, 2011)](https://www.zotero.org/google-docs/?5JcxW7), visando um modelo mais holístico e biologicamente realista.

Também é comum que diversos trabalhos estudem a função de uma população de CGs jovens estática [(Aimone, 2016; Berdugo‐Vega et al., 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?LIsusi), sendo muito raros modelos que levem em consideração a maturação dessas células através do tempo e a substituição de CGs adultas [(Aimone et al., 2009)](https://www.zotero.org/google-docs/?myc0uD). Esses estudos podem explicar a função (ou falta de) dessas células jovens apenas enquanto jovens, mas não são capazes de explicar como essa fase jovem impacta essas células ao se tornarem adultas.

Portanto, este estudo se justifica pela sua abordagem inovadora, que busca ampliar o entendimento sobre a função da neurogênese adulta. Espera-se que os resultados contribuam significativamente para o avanço do conhecimento científico sobre a formação e consolidação da memória.

# Objetivos

**Geral**

Desenvolver um modelo de condutância do circuito GD-CA3 do hipocampo para analisar os impactos da neurogênese adulta na capacidade de armazenamento de memória e separação de padrões.

**Específicos:**

* Simular a maturação das células granulares geradas pela neurogênese adulta através do tempo.
* Modelar o CA3 para simular dinâmicas de atratores e influência das células granulares do GD em memória
* Comparar variações dos diferentes modelos quanto à eficiência na separação de padrões e capacidade de armazenamento de memórias, usando medidas estatísticas robustas

# 

# Revisão de Literatura

Existem duas principais linhas teóricas acerca da função das CGs jovens no GD [(Berdugo‐Vega et al., 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?tvpg3n). A primeira considera que as CGs estejam diretamente ligadas com a codificação, servindo como integradoras de padrões, ou codificadoras de novas informações, ou evitando interferência catastrófica em informações já codificadas por CGs maduras. A outra ideia, mais explorada recentemente, é a de que as CGjs atuam como moduladoras da atividade do GD, inibindo as CGs adultas através da inibição feedback e, portanto, aumentando a esparsidade de ativação do GD, ou, através da inibição feedforward, modulando a atividade da área CA3 e reduzindo a interferência no sistema de atratores do CA3 [(Aimone, 2016; Berdugo‐Vega et al., 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?iIAi67).

Em um modelo de condutância altamente realista do GD [(Kim & Lim, 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?GL23P8), a grande população de CGs adultas desempenhou uma ótima separação de padrões, enquanto a minoria das CGs jovens serviu como integradora de padrões. A presença das CGs jovens deteriorou a capacidade de separação de padrões do GD em comparação com um GD composto apenas por CGs maturadas, porém os autores postulam que essa codificação mista de integração e separação de padrões poderia aumentar a capacidade de armazenamento e recuperação de memórias, hipótese esta que não puderam testar pois somente o GD foi modelado, e não outras áreas como CA1 e CA3.

Talvez a questão mais importante da neurogênese e a menos explorada em modelos computacionais seja a maturação das CGjs. Entre 4 a 6 semanas depois do nascimento das CGs, elas apresentam características eletrofisiológicas distintas das CGas, e, depois de 8 semanas se tornam eletrofisiologicamente indistinguíveis das CGas [(Berdugo‐Vega et al., 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?ZU0RIL). Devido a essa escala temporal se torna desafiador construir um modelo de condutância, geralmente simulado na escala dos milissegundos, que realisticamente modele a maturação das CGjs na escala de meses.

O modelo de Aimone et al. [(2009)](https://www.zotero.org/google-docs/?tS2uBP) foi feito em um nível de realismo biológico intermediário sem usar um modelo de condutância, o que permitiu investigar as CGs geradas pela neurogênese durante toda a sua maturação através do tempo. Ao modelar o tempo de maturação dessa população de CGs, o modelo mostrou que as CGs codificaram preferencialmente informações recebidas de quando eram jovens, portanto apresentando o papel de integradoras temporais. Esse modelo foi corroborado por estudos experimentais [(Berdugo‐Vega et al., 2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?STb3LY), mas não analisou as implicações para outras áreas como CA1 e CA3, modelando apenas o GD.

Em Kassab, R., & Alexandre, F [(2018)](https://www.zotero.org/google-docs/?CdVqrF), os autores criaram um modelo do circuito GD-CA3 com uma nova proposta de diferentes circuitos paralelos no hipocampo com funções distintas. Não foi o objetivo deste trabalho estudar ou modelar a neurogênese, mas os autores sugerem a possibilidade de que ela possa ser a responsável por um dos circuitos postulados no estudo. Importantemente, esse estudo modelou um CA3 capaz de armazenar padrões neurais a partir da atividade do GD e CE, o que será fundamental para o modelo proposto neste projeto.

# Materiais e Métodos

Será criado um modelo de condutância do circuito GD-CA3, diagramado na Figura 1, para simular a neurogênese adulta e avaliar sua função, chamado de modelo NG. Serão feitas duas variações desse modelo: um modelo controle, chamado modelo C, em que não haverá neurogênese, e um modelo com simulação da maturação temporal, modelo NGt. A seguir serão descritos o modelos do GD e do CA3, os diferentes modelos propostos e as análises numéricas a serem feitas.

## Modelo do giro denteado

O modelo do GD será feito com base no modelo de Kim & Lim [(2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?nOTC4K) e será descrito brevemente em seguida. O modelo será feito em escala 1:500 do hipocampo do rato.

A camada granular do modelo é composta pelas pelas células em cesto (CC), interneurônios inibitórios, e células granulares, das quais 90% são CGas e 10% CGjs) nos modelos NG e NGt, e 100% CGas no modelo C. O hilo é composto pelas células musgosas (CM) excitatórias e pelas células do hilo inibitórias associadas à VP (HIVP), ambas projetam seus axônios para a camada molecular, contactando os dendritos das CGs e CCs, bem como os axônios da VP vindos do CE. As células piramidais do CE (PCE) são modeladas por neurônios Poisson, com 10% da população de neurônios disparando em um dado momento; as células ativas disparam a uma frequência de 40Hz.

Na camada granular, as CGs são agrupadas em 20 aglomerados lamelares onde inervam uma única CC, que por sua vez inibe as CGas do aglomerado. Essa estrutura lamelar também é levada em consideração no hilo, em que as HIVPs são inervadas pelas CGs e inervam as CGas do mesmo aglomerado, de modo similar às CCs.

As CMs recebem conexões das CGs de um mesmo aglomerado, mas inervam todas as CGs de forma aleatória, com menos conexões com CGjs do que com CGas; cada CM também recebe inibições da CC e HIVP de seu aglomerado, enquanto inerva as CCs de outros aglomerados e a HIVP do próprio aglomerado. Dessa forma, as CMs controlam os circuitos CGa-CC e CGa-HIVP.

As CGas ativam esparsamente, pois, graças aos feedbacks negativos do próprio aglomerado, apenas as mais ativas conseguem disparar. Por outro lado, as CGjs não são tão inibidas e possuem um limiar de disparo muito baixo, disparando muito menos esparsamente.

**Figura 1**

## *Diagrama do modelo proposto representando conexões entre os diferentes tipos de neurônios no GD e CA3.*

## 

## Modelo do CA3

Como um dos principais diferenciais desse trabalho, será feito também um modelo de CA3 para analisar os impactos da neurogênese adulta na capacidade de armazenamento de memória e na separação de padrões. O modelo será feito com base em Kassab & Alexandre [(2018)](https://www.zotero.org/google-docs/?G7lq4N) e Migliore et al. [(2019)](https://www.zotero.org/google-docs/?ScSqIU).

As PCA3s recebem conexões excitatórias das PCEs, de outras PCA3s e das CGs. As sinapses das CGs, chamadas de "sinapses detonadoras", terão grande efeito sobre as PCA3s e serão organizadas de maneira lamelar, bem como no modelo do GD; cada aglomerado no CA3 receberá eferências do GD vários aglomerados. As sinapses recorrentes das PCA3s e as PCEs não serão organizadas de forma lamelar. As sinapses de PCA3s e PCEs apresentarão plasticidade Hebbiana de forma a aprender e armazenar as memórias.

As PCA3s enviam retroprojeções para o GD, mais especificamente para as CMs, responsáveis por controlar a inibição das CGs. Essas retroprojeções também serão organizadas de forma lamelar. Além das PCA3s, o CA3 contém interneurônios inibitórios, que controlam a atividade das PCA3s.

## Modelo de maturação temporal da neurogênese

Para contornar o problema descrito na revisão de literatura da escala temporal da neurogênese e dos modelos de condutância, a maturação das CGjs ao longo do tempo será simplificada e o realismo biológico abstraído para construir o modelo NGt que leva em consideração a maturação temporal.

O modelo será construído igual ao modelo NG, mas após um determinado tempo de simulação, as CGjs serão transformadas em CGas mantendo as alterações plásticas de suas sinapses, e novas CGjs serão introduzidas tomando o lugar de CGas antigas aleatórias. Dessa forma será possível avaliar o impacto das CGjs ao se tornarem maduras considerando a janela temporal em que são tão suscetíveis à plasticidade.

## Análise numérica

Para quantificar a performance do modelo, uma série de análises numéricas será feita. As entradas e saídas do modelo podem ser codificadas em termos de sequências binárias, com as células ativas de uma população representando 1 e as inativas 0. Dessa forma, a similaridade entre diferentes padrões de ativação de uma mesma população pode ser calculada pela distância de Hamming normalizada, dada pela Equação (1):

| {"mathml":"<math style=\"font-family:stix;font-size:16px;\" xmlns=\"http://www.w3.org/1998/Math/MathML\"><mstyle mathsize=\"16px\"><mi>H</mi><mo>(</mo><mi>x</mi><mo>,</mo><mi>y</mi><mo>)</mo><mo>=</mo><mfrac><mn>1</mn><mi>n</mi></mfrac><munderover><mo>&#x2211;</mo><mrow><mi>n</mi><mo>=</mo><mn>1</mn></mrow><mi>n</mi></munderover><mo>|</mo><msub><mi>x</mi><mi>i</mi></msub><mo>-</mo><msub><mi>y</mi><mi>i</mi></msub><mo>|</mo></mstyle></math>","truncated":false} | (1) |
| --- | --- |

Assim é possível determinar a similaridade da entrada do CE, da saída das CGs do GD e da saída das PCA3s. Se a similaridade de entrada for menor que a de saída, significa que o circuito performou separação de padrões; de forma complementar, se a similaridade da saída for maior que a entrada, significa que houve integração de padrões, pois entradas dissimilares foram mapeadas para saídas similares.

Para um primeiro teste, uma série de padrões de entrada serão disparados pelo CE para os três modelos (NG, C e NGt). A diferença de similaridade entre a entrada e a saída será calculada no GD e no CA3 para diferentes níveis de similaridade de entrada. Será feito um teste ANOVA trifatorial (3 modelos, 2 regiões e a similaridade da entrada) para verificar se houve diferença significativa entre os modelos ou regiões, e, caso seja significativa, será realizado um teste post-hoc para entender como os modelos se diferenciam.

Outro experimento será feito para investigar o impacto da neurogênese adulta na capacidade de armazenamento de memória no CA3. Inicialmente, o circuito será exposto a um conjunto de padrões de entrada gerados pelo CE, representando diferentes memórias a serem armazenadas. A capacidade de armazenamento de memória será medida pela diferença de similaridade do padrão apresentado pelo CA3 no primeiro momento e o padrão apresentado durante a recordação. Esse teste será feito para diferentes quantidades de padrões apresentados, e quanto maior a quantidade de padrões corretamente recordada, melhor a capacidade de armazenamento de memória. Por fim, será feito um teste ANOVA bifatorial (3 modelos, diferentes números de padrões) para analisar os resultados.

# Resultados Esperados

Considerando a proximidade do modelo do GD com o modelo de Kim & Lim [(2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?TrsRM0), espera-se que a separação de padrões do GD no modelo NG seja deteriorada em comparação com o modelo C, pelo fato de que as CGjs são boas integradoras de padrões, mas péssimas separadoras de padrões. Entretanto, como argumentado em Kim & Lim [(2023)](https://www.zotero.org/google-docs/?m7xP1q), isso não necessariamente irá deteriorar a capacidade de armazenamento de memórias do modelo, o que será testado com o modelo do CA3; espera-se que o modelo heterogêneo seja capaz de armazenar e, portanto, recordar um número maior de memórias através da codificação mista do GD, tanto por separação como integração de padrões, como em Kassab & Alexandre [(2018)](https://www.zotero.org/google-docs/?s4NxkR), circuitos distintos para separação e integração de padrões aumentaram a capacidade de armazenamento de memória.

No modelo NGt, espera-se que a maturação temporal das CGjs deva aumentar a separação de padrões do GD e a capacidade de armazenamento de memórias do CA3, pois, ao se tornarem CGas, as células se tornariam mais seletivas e menos suscetíveis à plasticidade, possivelmente codificando especificamente padrões apresentados durante seu período crítico durante a maturação. Isso pode acabar aumentando a robustez das memórias armazenadas enquanto que a codificação mista será preservada pela introdução de novas CGjs.

# 

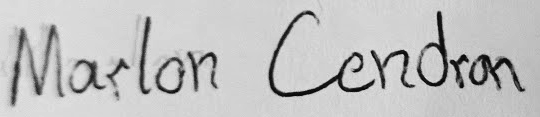
# Cronograma

|  | Trimestre | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Disciplinas |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Revisão de literatura |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Implementação do modelo do GD |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Implementação do modelo do CA3 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Escrita da dissertação |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Implementação do modelo NGt |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Execução das simulações |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Análises dos dados |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Defesa de mestrado |  |  |  |  |  |  |  |  |

## 

## Declaração de ausência de plágio

Eu, Marlon Valmórbida Cendron, portador do CPF 108.265.169-98, declaro a veracidade e a ausência de plágio e autoplágio do presente projeto preliminar, entregue ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, sob o edital retificado Nº 03/2024.



Assinatura do Candidato

# Referências

[Aimone, J. B. (2016). Computational Modeling of Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *8*(4), a018960. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018960](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Aimone, J. B., & Gage, F. H. (2011). Modeling new neuron function: A history of using computational neuroscience to study adult neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, *33*(6), 1160–1169. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07615.x](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Aimone, J. B., Li, Y., Lee, S. W., Clemenson, G. D., Deng, W., & Gage, F. H. (2014). Regulation and Function of Adult Neurogenesis: From Genes to Cognition. *Physiological Reviews*, *94*(4), 991–1026. https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2014](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Aimone, J. B., Wiles, J., & Gage, F. H. (2009). Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding. *Neuron*, *61*(2), 187–202. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.026](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Alonso, M., Petit, A.-C., & Lledo, P.-M. (2024). The impact of adult neurogenesis on affective functions: Of mice and men. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02504-w](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Bartsch, T., Döhring, J., Rohr, A., Jansen, O., & Deuschl, G. (2011). CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and autonoetic consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(42), 17562–17567. https://doi.org/10.1073/pnas.1110266108](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Basu, J., & Siegelbaum, S. A. (2015). The Corticohippocampal Circuit, Synaptic Plasticity, and Memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(11), a021733. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021733](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Berdugo‐Vega, G., Dhingra, S., & Calegari, F. (2023). Sharpening the blades of the dentate gyrus: How adult‐born neurons differentially modulate diverse aspects of hippocampal learning and memory. *The EMBO Journal*, *42*(22), e113524. https://doi.org/10.15252/embj.2023113524](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A. J., Hen, R., & Mann, J. J. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*, *22*(4), 589-599.e5. https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Eichenbaum, H. (1999). The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behavioural Brain Research*, *103*(2), 123–133. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00044-3](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Eichenbaum, H. (2000). A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *1*(1), 41–50. https://doi.org/10.1038/35036213](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus. *Neuron*, *44*(1), 109–120. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.028](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., & Fares, Y. (2019). Neurogenesis in the adult hippocampus: History, regulation, and prospective roles. *International Journal of Neuroscience*, *129*(6), 598–611. https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1545771](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Hainmueller, T., & Bartos, M. (2020). Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nature Reviews Neuroscience*, *21*(3), 153–168. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0260-z](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(7), 523–532. https://doi.org/10.1038/nrn2850](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, *117*(4), 500–544. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Jurkowski, M. P., Bettio, L., K. Woo, E., Patten, A., Yau, S.-Y., & Gil-Mohapel, J. (2020). Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*, 576444. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.576444](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Kassab, R., & Alexandre, F. (2018). Pattern separation in the hippocampus: Distinct circuits under different conditions. *Brain Structure and Function*, *223*(6), 2785–2808. https://doi.org/10.1007/s00429-018-1659-4](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Kesner, R. P., & Hopkins, R. O. (2006). Mnemonic functions of the hippocampus: A comparison between animals and humans. *Biological Psychology*, *73*(1), 3–18. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.004](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Kim, S.-Y., & Lim, W. (2023). *Effect of Adult-Born Immature Granule Cells on Pattern Separation in The Hippocampal Dentate Gyrus*. https://doi.org/10.48550/ARXIV.2301.05387](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Kim, S.-Y., & Lim, W. (2024). Adult neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus affects sparsely synchronized rhythms, associated with pattern separation and integration. *Cognitive Neurodynamics*. https://doi.org/10.1007/s11571-024-10089-x](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Le Duigou, C., Simonnet, J., Teleñczuk, M. T., Fricker, D., & Miles, R. (2014). Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: An associative network. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00262](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Migliore, M., Ascoli, G. A., & Jaffe, D. B. (2019). CA3 Cells: Detailed and Simplified Pyramidal Cell Models. Em V. Cutsuridis, *Hippocampal microcircuits: A computational modeler’s resource book* (Vol. 5, p. 361–374). Springer Berlin Heidelberg.](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Myers, C. E., & Scharfman, H. E. (2011). Pattern separation in the dentate gyrus: A role for the CA3 backprojection. *Hippocampus*, *21*(11), 1190–1215. https://doi.org/10.1002/hipo.20828](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Wang, Z., Yang, K., & Sun, X. (2024). Effect of adult hippocampal neurogenesis on pattern separation and its applications. *Cognitive Neurodynamics*. https://doi.org/10.1007/s11571-024-10110-3](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, *34*(10), 515–525. https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)

[Zhao, C., Teng, E. M., Summers, R. G., Ming, G., & Gage, F. H. (2006). Distinct Morphological Stages of Dentate Granule Neuron Maturation in the Adult Mouse Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *26*(1), 3–11. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3648-05.2006](https://www.zotero.org/google-docs/?roGa3Q)