



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Modelo computacional sobre a dinâmica temporal da neurogênese no giro denteado e seu impacto nas funções de memória do CA3

Marlon Valmórbida Cendron

João Pessoa - PB
2025

Marlon Valmórbida Cendron

**Modelo computacional sobre a dinâmica temporal
da neurogênese no giro denteado e seu impacto
nas funções de memória do CA3**

Projeto a ser apresentado no Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação de Flávio Freitas Barbosa e coorientação de Wilfredo Blanco Figuerola, no mês de Agosto de 2025.

Orientador: Flávio Freitas Barbosa
Coorientador: Wilfredo Blanco Figuerola

Marlon Valmórbida Cendron

Modelo computacional sobre a dinâmica temporal da neurogênese no giro denteado e seu impacto nas funções de memória do CA3

Projeto a ser apresentado no Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação de Flávio Freitas Barbosa e coorientação de Wilfredo Blanco Figuerola, no mês de Agosto de 2025.

João Pessoa - PB, 20 de Agosto de 2025:

Flávio Freitas Barbosa
Orientador

Wilfredo Blanco Figuerola
Coorientador

João Pessoa - PB
2025

Resumo

Resumo

Palavras-chave: Palavra1. Palavra2. Palavra3. Palavra4. Palavra5.

Abstract

Abstract

Keywords: Word1. Word2. Word3. Word4. Word5.

Lista de tabelas

Tabela 1	– Parâmetros do modelo Izhikevich por tipo de neurônio.	16
Tabela 2	– Parâmetros das sinapses entre as populações neuronais. Conexões aleatórias ocorrem entre todas as células de ambas as populações; conexões lamelares ocorrem entre células da mesma lamela; conexões interlamelares ocorrem entre as células de uma lamela com todas as demais. A probabilidade de conexão P diz respeito à porcentagem de conexões entre as populações neuronais de acordo com a condição de conexão.	18
Tabela 3	– Cronograma	22
Tabela 4	– Análise de robustez	25
Tabela 5	– Análise descritiva adicional	26

Lista de ilustrações

Figura 1 – Arquitetura da rede DG-CA3. Sinapses inibitórias são representadas por círculos e excitatórias por flechas.	13
Figura 2 – Regra STDP simétrica e hebbiana com $A = 70$	19

Sumário

1	INTRODUÇÃO	9
2	JUSTIFICATIVA	10
3	OBJETIVOS	11
3.1	Objetivo geral	11
3.2	Objetivos específicos	11
4	HIPÓTESES	12
5	MATERIAIS E MÉTODOS	13
5.1	Modelo da rede neural DG-CA3	13
5.2	Modelo de neurônio	15
5.3	Modelo de sinapse	16
5.4	Plasticidade de longo prazo	17
5.5	Neurogênese temporal	18
5.6	Separação de padrões	18
6	RESULTADOS ESPERADOS	21
7	CRONOGRAMA	22
	REFERÊNCIAS	23
	APÊNDICE A – ANÁLISE DE ROBUSTEZ	25
	APÊNDICE B – ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS	26

1 Introdução

2 Justificativa

Justificativa

3 Objetivos

3.1 Objetivo 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.

3.2 Objetivos específicos

-
-
-

4 Hipóteses

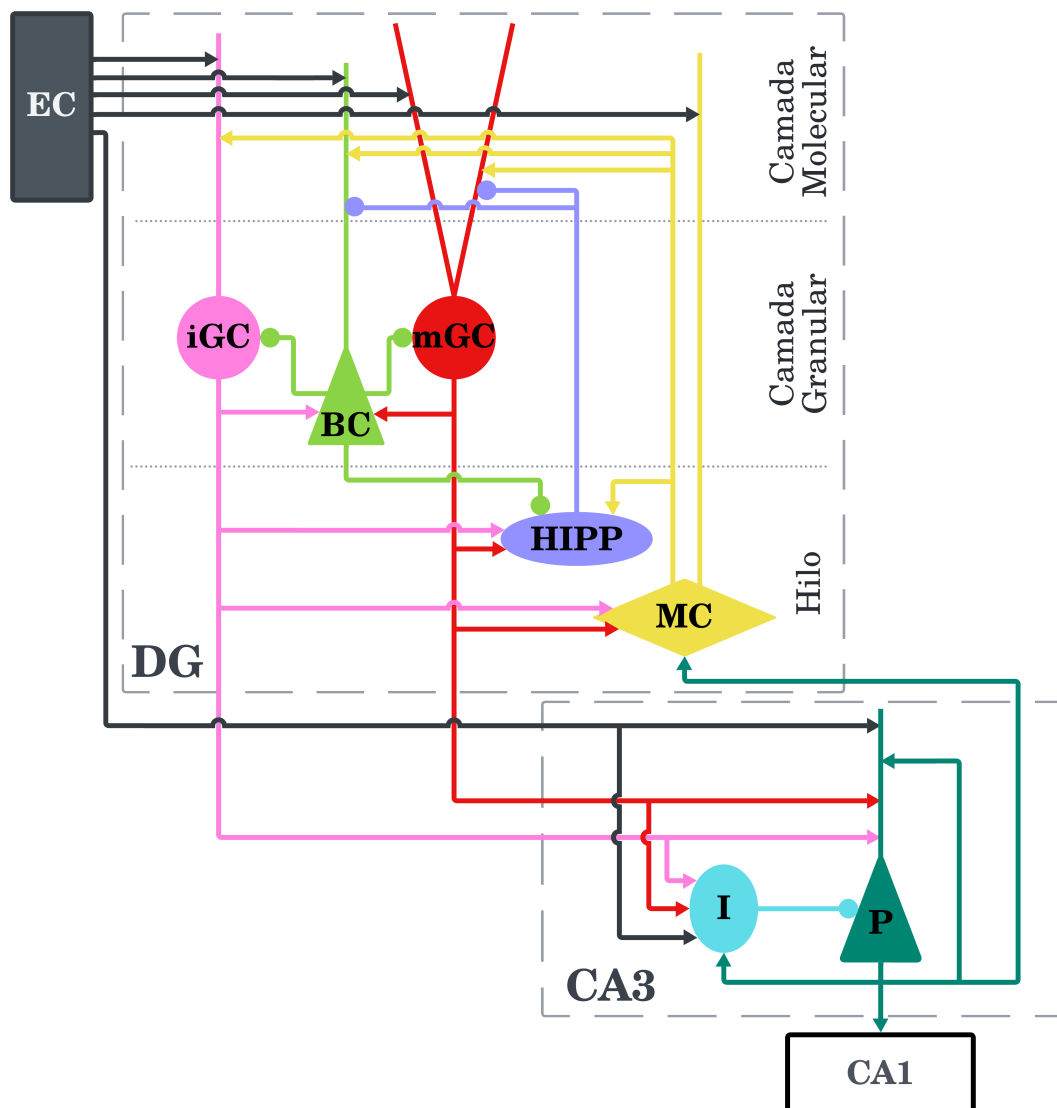
Hipóteses

5 Materiais e Métodos

5.1 Modelo da rede neural DG-CA3

Baseada principalmente nos modelos de (KOPSICK et al., 2024; KIM; LIM, 2024a; YANG; SUN; WANG, 2025; CHAVLIS; PETRANTONAKIS; POIRAZI, 2017), a arquitetura da rede DG-CA3 foi modelada conforme a Figura 1 em escala $\frac{1}{500}$ do hipocampo do rato. Os neurônios foram modelados de forma simples, com um único compartimento, mas com alta fidelidade biológica, utilizando os modelos neuronais e sinápticos, o censo e dados de conectividade do Hippocampome.org, uma base de conhecimento de acesso livre que compila diversas fontes de dados sobre a formação hipocampal (WHEELER et al., 2023).

Figura 1 – Arquitetura da rede DG-CA3. Sinapses inibitórias são representadas por círculos e excitatórias por flechas.



A entrada da rede é composta pelas células do córtex entorrinal (EC, *Entorhinal Cortex*), com um total de $N_{EC} = 400$ neurônios (AMARAL; ISHIZUKA; CLAIBORNE, 1990; KIM; LIM, 2024a). Em cada simulação, o EC como um todo apresenta um padrão específico, onde cada padrão é representado por uma subpopulação de 10% de neurônios do EC ativa (MCNAUGHTON; CHEN; MARKUS, 1991). Os neurônios inativos não pertencentes ao padrão não disparam durante a simulação, enquanto que os neurônios ativos disparam de acordo com a distribuição de Poisson com uma taxa de disparo de $\lambda = 40$ Hz. Os neurônios do EC projetam seus axônios através da via perfurante para neurônios com dendritos na camada molecular do DG: células granulares (GC, *Granule Cells*), células musgosas (MC, *Mossy Cells*) (SCHARFMAN; MYERS, 2013) e células em cesto (BC, *Basket Cells*); bem como para os neurônios do CA3.

As GCs são subdivididas em duas subpopulações: as células granulares maduras (mGC, *mature Granule Cells*) e as células granulares imaturas (iGC, *immature Granule Cells*), representando as GCs geradas por neurogênese adulta em sua fase eletrofisiológica característica de 3-4 semanas de idade (AIMONE et al., 2014). No total, a rede é composta por $N_{GC} = 2000$ GCs ($\frac{1}{500}$ das 10^6 células granulares do rato) (WEST; SLOMIANKA; GUNDERSEN, 1991), com 5% delas sendo iGCs (CAMERON; MCKAY, 2001), ou seja $N_{mGC} = 1900$ e $N_{iGC} = 100$. Seguindo a organização lamelar do DG (SLOVITER; LØMO, 2012), as GCs são distribuídas em 20 lamelas, com 100 células por lamela. Cada GC conecta-se com as BCs, MCs e neurônios do CA3 da mesma lamela, bem como faz conexões excitatórias aleatórias e não lamelares com as células inibitórias do hilo associadas à via perfurante (HIPPO, *Hilar Perforant Path-associated*).

As iGCs, diferentemente das mGCs, não recebem inibição das HIPPs e possuem características eletrofisiológicas distintas, o que as torna mais excitáveis que as mGCs. O Hippocampome.org (WHEELER et al., 2023) não fornece as características das iGCs. Portanto, os parâmetros utilizados para as iGCs foram ajustados a partir dos dados de disparos de Espósito et al. (2005) utilizando o método de Nelder e Mead (1965) (Tabela 1).

As BCs ($N_{BC} = 40$) são células inibitórias que garantem a ativação esparsa das GCs através da competição de estilo “vencedor leva tudo” entre elas (COULTRIP; GRANGER; LYNCH, 1992; CHAVLIS; PETRANTONAKIS; POIRAZI, 2017; KIM; LIM, 2024a), onde apenas as GCs mais ativas de uma lamela se mantêm ativas, inibindo as demais. As HIPPs ($N_{HIP} = 60$) também contribuem para a esparsidade da ativação das GCs, com uma inibição mais global, que atua sobre todas as GCs de uma lamela. As MCs ($N_{MC} = 100$) são células excitatórias do hilo que recebem excitação das GCs e que se projetam para as GCs, BCs e HIPPs através de conexões interlamelares. Por mais que existam essas projeções excitatórias das MCs para as GCs, seu efeito é, em geral, inibitório através do controle das BCs e HIPPs (MYERS; SCHARFMAN, 2009; SCHARFMAN; MYERS, 2013).

Os parâmetros das HIPPs presentes no Hippocampome.org (WHEELER et al., 2023) modelam a característica de “rajada de disparos de rebote” (tradução livre do inglês “*rebound burst firing*”), em que o neurônio apresenta uma rajada de disparos após o final de um período de hiperpolarização. Esse modelo é incompatível com a rede, pois grandes hiperpolarizações levam

a rajadas de disparos infinitas. Portanto, os parâmetros utilizados para as HIPPs foram retirados de Modak e Chakravarthy (2018).

O CA3, diferentemente do DG, não segue uma estrutura lamelar no modelo, já que ele forma uma rede neural muito mais integrativa (PAK et al., 2022; WATSON et al., 2025). O modelo do CA3 é composto por 600 neurônios piramidais ($N_{PCA3} = 600$) e 60 neurônios inibitórios ($N_{ICA3} = 60$), modelados de acordo com os dados fisiológicos das células em cesto do CA3 (WHEELER et al., 2023) de forma a simplificar a variedade de neurônios inibitórios presentes no CA3 (KOPSICK et al., 2024). Ambas as populações neuronais recebem aferências do EC e das GCs, com as ICA3s inibindo as PCA3s. As PCA3s excitam as ICA3s e, importante, formam uma rede recorrente ao conectarem-se com outras PCA3s, característica fundamental para as funções de auto-associação e completamento de padrões do CA3 (KOPSICK et al., 2024; ROLLS, 2013). As PCA3s também enviam retroprojeções para o DG, conectando-se com as MCs no modelo, processo que contribui para a separação de padrões (MYERS; SCHARFMAN, 2011).

Todas as simulações foram realizadas com o Brian2 (STIMBERG; BRETTE; GOODMAN, 2019), utilizando o método de Runge-Kutta de 4ª ordem com passo de tempo fixo de 0.1 ms (BUTCHER, 1996). Os parâmetros dos neurônios e suas sinapses podem ser encontrados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

5.2 Modelo de neurônio

Os neurônios foram modelados de acordo com o modelo de neurônio de Izhikevich de 9 parâmetros (IZHIKEVICH, 2006, cap. 8) e um único compartimento, sem considerar dendritos ou axônios. Esse modelo foi escolhido por ser capaz de capturar o comportamento dinâmico de neurônios em uma ampla variedade de condições com plausibilidade biológica, como o modelo de Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952), ao mesmo tempo em que apresenta um modelo matemático mais simples e computacionalmente mais eficiente. O modelo de neurônio de Izhikevich é descrito pelas seguintes equações:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = k(V_m - V_r)(V_m - V_t) - u + I \quad (5.1)$$

$$\frac{du}{dt} = a[b(V_m - V_r) - u] \quad (5.2)$$

Onde V_m é o potencial de membrana, u é a variável de recuperação, C_m é a capacitância da membrana, V_r é o potencial de repouso, V_t é o potencial de limiar, I é a corrente total que flui para o neurônio e k , a e b são constantes que definem as características dinâmicas do neurônio. Além das equações diferenciais acima, que definem a evolução temporal do potencial de membrana e da variável de recuperação, o modelo de neurônio de Izhikevich também inclui uma regra para a geração de potenciais de ação, definida pela equação 5.3.

$$\text{se } V_m \geq V_{\text{peak}}, \quad \begin{cases} V_m \leftarrow V_{\text{min}} \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (5.3)$$

Quando o potencial de membrana atinge o valor de pico V_{peak} , um potencial de ação é gerado e o potencial de membrana é redefinido para o potencial pós-disparo V_{min} e a variável de recuperação u é incrementada em d , dificultando a geração de um próximo potencial de ação.

Célula	k (nS/mV)	a (ms ⁻¹)	b (nS)	d (pA)	C_m (pF)	V_r (mV)	V_t (mV)	V_{min} (mV)	V_{peak} (mV)
● Granular madura	0.45	0.003	24.48	50	38	-77.4	-44.9	-66.47	15.49
● Granular imatura	0.139	0.002	-1.877	12.149	24.6	-63.66	-38.41	-48.2	83.5
◆ Musgosa	1.5	0.004	-20.84	117	258	-63.67	-37.11	-47.98	28.29
● HIPP	0.01	0.004	-2	40.52	58.7	-70	-50	-75	90
▲ Em cesto	0.81	0.097	1.89	553	208	-61.02	-37.84	-36.23	14.08
▲ Piramidal do CA3	0.79	0.008	-42.55	588	366	-63.2	-33.6	-38.87	35.86
● Inibitória do CA3	1	0.004	9.26	-6	45	-57.51	-23.38	-47.56	18.45

Tabela 1 – Parâmetros do modelo Izhikevich por tipo de neurônio.

5.3 Modelo de sinapse

O modelo de sinapse, assim como o de neurônio, foi definido a partir do Hippocampome.org (WHEELER et al., 2023), seguindo a formulação de Senn, Markram e Tsodyks (2001), Mongillo, Barak e Tsodyks (2008). Esse modelo modela a plasticidade de curto prazo, seja ela depressão de curto prazo, causada pela depleção de neurotransmissores, ou potenciação de curto prazo, causada pelo acúmulo de cálcio, ambas na escala dos décimos de segundos. Cada sinapse possui 5 parâmetros (descritos na Tabela 2): a condutância máxima da sinapse no caso de nenhuma depleção de recursos sinápticos g , a proporção de recursos utilizados a cada disparo U_{se} , a constante de tempo de decaimento da corrente sináptica τ_d , a constante de tempo de facilitação τ_f , e a constante de tempo de recuperação dos recursos τ_r (MORADI et al., 2022).

O modelo é descrito por três variáveis de estado: a utilização dos recursos sinápticos (U), a recuperação desses recursos (R) e a porcentagem de recursos em estado ativo (A). Inicialmente, $U_{t_0} = 0$, $R_{t_0} = 1$ e $A_{t_0} = 0$, visto que todos os recursos estão disponíveis para ser utilizados. A evolução temporal dessas variáveis é governada pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\frac{dU}{dt} = \frac{-U}{\tau_f} + U_{se}(1 - U_-)\delta(\Delta t_i) \quad (5.4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1 - R - A}{\tau_r} - U_+ R_- \delta(\Delta t_i) \quad (5.5)$$

$$\frac{dA}{dt} = \frac{-A}{\tau_d} + U_+ R_- \delta(\Delta t_i) \quad (5.6)$$

nde δ é a função delta de Dirac, que resulta em 1 apenas quando $\Delta t_i = t - t_i = 0$, ou seja, apenas no tempo t correspondente ao tempo do evento sináptico t_i . U_+ corresponde ao valor de U logo após o evento sináptico, enquanto que R_- corresponde ao valor de R logo antes do mesmo.

A partir dessas equações, a corrente sináptica é dada por:

$$I = k \cdot A \cdot g \cdot (V_m - E) \quad (5.7)$$

onde V_m é o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico, E é o potencial de reversão da sinapse, para sinapses inibitórias e excitatórias, respectivamente, $E_{inh} = -86$ mV e $E_{exc} = 0$ mV, e k é uma constante de escala definida como $k = 10$ para todas as sinapses. Essa constante de escala é necessária por conta da escala reduzida da rede, visto que, pelo baixo número de sinapses do modelo comparado ao hipocampo do rato, sem o escalamento a rede toda ficaria silenciosa.

5.4 Plasticidade de longo prazo

A plasticidade de longo prazo será implementada exclusivamente nas sinapses recorrentes entre as células piramidais do CA3 (PCA3), permitindo que a rede aprenda e armazene padrões de memória. O modelo de plasticidade será baseado no trabalho de Kopsick et al. (2024), que utiliza uma regra de plasticidade dependente do tempo de disparo (STDP, *Spike-Timing-Dependent Plasticity*).

Especificamente, será empregada uma regra STDP simétrica e hebbiana, que promove o fortalecimento de sinapses entre neurônios que disparam de forma temporalmente próxima, independentemente da ordem de disparo. Esta regra é descrita pela seguinte equação:

$$\Delta w = A e^{-|\Delta t|/\tau} \quad (5.8)$$

Onde Δw é a mudança no peso sináptico, A é um parâmetro que determina a magnitude máxima da mudança no peso, τ é a constante de tempo de decaimento da plasticidade e Δt é a diferença temporal entre os disparos do neurônio pré e pós-sináptico. Seguindo o modelo de (KOPSICK et al., 2024), a constante de tempo τ será definida como 20 ms. O parâmetro A será ajustado para modular a taxa de aprendizado da rede.



























































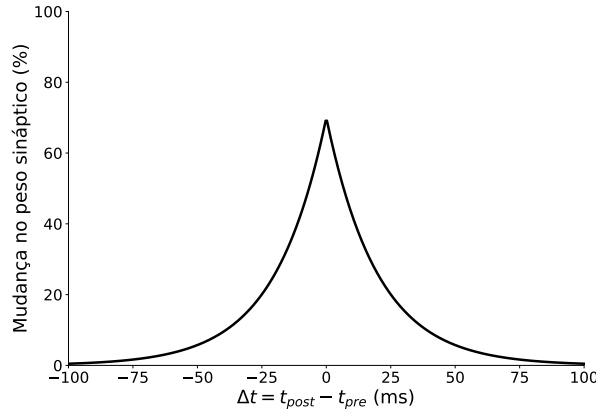
Pré-sináptico	Pós-sináptico	Conexão	P (%)	g (nS)	τ_d (ms)	τ_r (ms)	τ_f (ms)	U
 Córtex Entorrinal	 Granular madura	Aleatória	8	1.825	5.333	266.239	18.714	0.27
 Córtex Entorrinal	 Granular imatura	Aleatória	8	1.825	5.333	266.239	18.714	0.27
 Córtex Entorrinal	 Musgosa	Aleatória	20	1.422	4.671	319.835	57.766	0.204
 Córtex Entorrinal	 Em cesto	Aleatória	20	1.406	3.849	144.415	48.2	0.214
 Córtex Entorrinal	 Piramidal do CA3	Aleatória	4	1.065	6.55	258.318	53.478	0.184
 Córtex Entorrinal	 Inibitória do CA3	Aleatória	20	1.556	3.602	457.468	35.904	0.21
 Granular madura	 Musgosa	Lamelar	20	1.713	5.347	428.583	73.479	0.151
 Granular madura	 HIPP	Aleatória	10	1.305	5.181	462.814	48.986	0.15
 Granular madura	 Em cesto	Lamelar	100	1.458	3.566	151.265	62.278	0.197
 Granular madura	 Piramidal do CA3	Lamelar	60	1.384	6.657	278.286	78.584	0.155
 Granular madura	 Inibitória do CA3	Lamelar	100	1.625	3.915	518.934	43.274	0.176
 Granular imatura	 Musgosa	Lamelar	20	1.713	5.347	428.583	73.479	0.151
 Granular imatura	 HIPP	Aleatória	10	1.305	5.181	462.814	48.986	0.15
 Granular imatura	 Em cesto	Lamelar	100	1.458	3.566	151.265	62.278	0.197
 Granular imatura	 Piramidal do CA3	Lamelar	60	1.384	6.657	278.286	78.584	0.155
 Granular imatura	 Inibitória do CA3	Lamelar	100	1.625	3.915	518.934	43.274	0.176
 Musgosa	 Granular madura	Interlamelar	0.2	2.394	5.357	166.162	20.224	0.304
 Musgosa	 Granular imatura	Interlamelar	0.2	2.394	5.357	166.162	20.224	0.304
 Musgosa	 HIPP	Interlamelar	100	1.376	4.824	358.431	54.872	0.181
 Musgosa	 Em cesto	Interlamelar	100	1.996	3.396	117.365	69.316	0.255
 HIPP	 Granular madura	Aleatória	20	2.002	8.935	559.143	8.396	0.278
 HIPP	 Em cesto	Aleatória	2	1.709	5.982	367.198	15.292	0.221
 Em cesto	 Granular madura	Lamelar	100	2.451	6.543	433.876	6.347	0.332
 Em cesto	 Granular imatura	Lamelar	100	2.451	6.543	433.876	6.347	0.332
 Em cesto	 HIPP	Aleatória	2	1.408	6.544	534.182	8.385	0.24
 Piramidal do CA3	 Piramidal do CA3	Aleatória	2	0.603	9.516	278.258	27.513	0.172
 Piramidal do CA3	 Musgosa	Lamelar	10	2.035	4.297	359.116	40.457	0.236
 Piramidal do CA3	 Inibitória do CA3	Aleatória	100	1.247	4.525	525.605	23.321	0.189
 Inibitória do CA3	 Piramidal do CA3	Aleatória	100	1.462	7.793	416.282	20.63	0.203

Tabela 2 – Parâmetros das sinapses entre as populações neuronais. Conexões aleatórias ocorrem entre todas as células de ambas as populações; conexões lamelares ocorrem entre células da mesma lamela; conexões interlamelares ocorrem entre as células de uma lamela com todas as demais. A probabilidade de conexão P diz respeito à porcentagem de conexões entre as populações neuronais de acordo com a condição de conexão.

5.5 Neurogênese temporal

5.6 Separação de padrões

A metodologia para quantificar a separação de padrões foi baseada na que foi utilizada em (KIM; LIM, 2024b). Para caracterizar a separação de padrões, é comparada a sobreposição

Figura 2 – Regra STDP simétrica e hebbiana com $A = 70$.

entre os padrões de atividade neural na entrada (células do córtex entorrinal) e na saída (células granulares do DG, ou piramidais do CA3) da rede. Um padrão é definido por uma representação binária de tamanho N , onde N é o número total de neurônios de uma população específica, em que neurônios que dispararam ao menos uma vez durante o intervalo de tempo da simulação são representados por 1 e os que não dispararam são representados por 0. Para um par de padrões $A^{(l)}$ e $B^{(l)}$ (onde $l \in \{in, out\}$ para entrada e saída, respectivamente), a distância entre os padrões $D_p^{(l)}$ é definida como:

$$D_p^{(l)} = \frac{O^{(l)}}{D_a^{(l)}} \quad (5.9)$$

Nesta equação, $O^{(l)}$ representa o grau de ortogonalização e $D_a^{(l)}$ o grau médio de ativação dos dois padrões. O grau médio de ativação $D_a^{(l)}$ é a média aritmética dos graus de ativação de cada padrão, $A^{(l)}$ e $B^{(l)}$:

$$D_a^{(l)} = \frac{D_a^{(A^{(l)})} + D_a^{(B^{(l)})}}{2} \quad (5.10)$$

O grau de ativação de um padrão individual é a fração de neurônios ativos (representados por 1 em uma codificação binária) no padrão. O grau de ortogonalização $O^{(l)}$, que mede a dissimilaridade entre os padrões, é calculado a partir do coeficiente de correlação de Pearson, $\rho^{(l)}$:

$$O^{(l)} = \frac{1 - \rho^{(l)}}{2} \quad (5.11)$$

Onde $\rho^{(l)}$ é o coeficiente de correlação de Pearson entre os padrões $A^{(l)}$ e $B^{(l)}$. Considerando $\{a_i^{(l)}\}$ e $\{b_i^{(l)}\}$ ($i = 1, \dots, N_l$) como as representações binárias do estado da i -ésima célula nos padrões $A^{(l)}$ e $B^{(l)}$ ($l \in \{in, out\}$), o coeficiente de correlação de Pearson é dado por:

$$\rho^{(l)} = \frac{\sum_{i=1}^{N_l} \Delta a_i^{(l)} \cdot \Delta b_i^{(l)}}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N_l} (\Delta a_i^{(l)})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^{N_l} (\Delta b_i^{(l)})^2}} \quad (5.12)$$

em que $\Delta a_i^{(l)} = a_i^{(l)} - \langle a^{(l)} \rangle$ e $\Delta b_i^{(l)} = b_i^{(l)} - \langle b^{(l)} \rangle$. A notação $\langle \dots \rangle$ indica a média populacional sobre todas as células. O valor de $\rho^{(l)}$ varia entre -1 e 1. A similaridade entre os padrões, $C^{(l)}$, é diretamente o coeficiente de correlação de Pearson:

$$C^{(l)} = \rho^{(l)} \quad (5.13)$$

A partir das distâncias dos padrões de entrada ($D_p^{(in)}$) e saída ($D_p^{(out)}$), o grau de separação de padrões, S_d , é calculado como a razão entre elas:

$$S_d = \frac{D_p^{(out)}}{D_p^{(in)}} \quad (5.14)$$

Um valor de $S_d > 1$ indica que os padrões de saída são mais distintos que os de entrada, caracterizando a separação de padrões. Inversamente, $S_d < 1$ indica uma convergência de padrões, onde os padrões de saída se tornam mais similares entre si.

6 Resultados esperados

Resultados esperados

7 Cronograma

Tabela 3 – Cronograma

Variável	Estatísticas
A	V1
B	V2
C	V3
D	V4

Referências

- AIMONE, J. B. et al. Regulation and Function of Adult Neurogenesis: From Genes to Cognition. *Physiological Reviews*, v. 94, n. 4, p. 991–1026, out. 2014. ISSN 0031-9333, 1522-1210. 14
- AMARAL, D. G.; ISHIZUKA, N.; CLAIBORNE, B. Chapter 1 Chapter Neurons, numbers and the hippocampal network. In: *Progress in Brain Research*. [S.l.]: Elsevier, 1990. v. 83, p. 1–11. ISBN 978-0-444-81149-3. 14
- BUTCHER, J. A history of Runge-Kutta methods. *Applied Numerical Mathematics*, v. 20, n. 3, p. 247–260, mar. 1996. ISSN 01689274. 15
- CAMERON, H. A.; MCKAY, R. D. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, v. 435, n. 4, p. 406–417, jul. 2001. ISSN 0021-9967, 1096-9861. 14
- CHAVLIS, S.; PETRANTONAKIS, P. C.; POIRAZI, P. Dendrites of dentate gyrus granule cells contribute to pattern separation by controlling sparsity: DENDRITIC ROLE IN PATTERN SEPARATION. *Hippocampus*, v. 27, n. 1, p. 89–110, jan. 2017. ISSN 10509631. 13, 14
- COULTRIP, R.; GRANGER, R.; LYNCH, G. A cortical model of winner-take-all competition via lateral inhibition. *Neural Networks*, v. 5, n. 1, p. 47–54, jan. 1992. ISSN 08936080. 14
- ESPÓSITO, M. S. et al. Neuronal Differentiation in the Adult Hippocampus Recapitulates Embryonic Development. *The Journal of Neuroscience*, v. 25, n. 44, p. 10074–10086, nov. 2005. ISSN 0270-6474, 1529-2401. 14
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, v. 117, n. 4, p. 500–544, ago. 1952. ISSN 0022-3751, 1469-7793. 15
- IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. [S.l.]: The MIT Press, 2006. ISBN 978-0-262-27607-8. 15
- KIM, S.-Y.; LIM, W. Adult neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus affects sparsely synchronized rhythms, associated with pattern separation and integration. *Cognitive Neurodynamics*, mar. 2024. ISSN 1871-4080, 1871-4099. 13, 14
- KIM, S.-Y.; LIM, W. Effect of adult-born immature granule cells on pattern separation in the hippocampal dentate gyrus. *Cognitive Neurodynamics*, v. 18, n. 4, p. 2077–2093, ago. 2024. ISSN 1871-4080, 1871-4099. 18
- KOPSICK, J. D. et al. Formation and retrieval of cell assemblies in a biologically realistic spiking neural network model of area CA3 in the mouse hippocampus. *Journal of Computational Neuroscience*, v. 52, n. 4, p. 303–321, nov. 2024. ISSN 0929-5313, 1573-6873. 13, 15, 17
- MCNAUGHTON, B. L.; CHEN, L. L.; MARKUS, E. J. “Dead Reckoning,” Landmark Learning, and the Sense of Direction: A Neurophysiological and Computational Hypothesis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 3, n. 2, p. 190–202, abr. 1991. ISSN 0898-929X, 1530-8898. 14

- MODAK, P.; CHAKRAVARTHY, V. S. Izhikevich Models For Hippocampal Neurons And Its Sub-Region CA3. In: *2018 Conference on Cognitive Computational Neuroscience*. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Cognitive Computational Neuroscience, 2018. 15
- MONGILLO, G.; BARAK, O.; TSODYKS, M. Synaptic Theory of Working Memory. *Science*, v. 319, n. 5869, p. 1543–1546, mar. 2008. ISSN 0036-8075, 1095-9203. 16
- MORADI, K. et al. Normalized unitary synaptic signaling of the hippocampus and entorhinal cortex predicted by deep learning of experimental recordings. *Communications Biology*, v. 5, n. 1, p. 418, maio 2022. ISSN 2399-3642. 16
- MYERS, C. E.; SCHARFMAN, H. E. A role for hilar cells in pattern separation in the dentate gyrus: A computational approach. *Hippocampus*, v. 19, n. 4, p. 321–337, abr. 2009. ISSN 1050-9631, 1098-1063. 14
- MYERS, C. E.; SCHARFMAN, H. E. Pattern separation in the dentate gyrus: A role for the CA3 backprojection. *Hippocampus*, v. 21, n. 11, p. 1190–1215, nov. 2011. ISSN 1050-9631, 1098-1063. 15
- NELDER, J. A.; MEAD, R. A Simplex Method for Function Minimization. *The Computer Journal*, v. 7, n. 4, p. 308–313, jan. 1965. ISSN 0010-4620, 1460-2067. 14
- PAK, S. et al. Hippocampal interlamellar cell–cell connectome that counts. *Journal of Cellular Physiology*, v. 237, n. 11, p. 4037–4048, nov. 2022. ISSN 0021-9541, 1097-4652. 15
- ROLLS, E. T. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, v. 7, 2013. ISSN 1662-5137. 15
- SCHARFMAN, H. E.; MYERS, C. E. Hilar mossy cells of the dentate gyrus: A historical perspective. *Frontiers in Neural Circuits*, v. 6, 2013. ISSN 1662-5110. 14
- SENN, W.; MARKRAM, H.; TSODYKS, M. An Algorithm for Modifying Neurotransmitter Release Probability Based on Pre- and Postsynaptic Spike Timing. *Neural Computation*, v. 13, n. 1, p. 35–67, jan. 2001. ISSN 0899-7667, 1530-888X. 16
- SLOVITER, R. S.; LØMO, T. Updating the Lamellar Hypothesis of Hippocampal Organization. *Frontiers in Neural Circuits*, v. 6, 2012. ISSN 1662-5110. 14
- STIMBERG, M.; BRETTE, R.; GOODMAN, D. F. Brian 2, an intuitive and efficient neural simulator. *eLife*, v. 8, p. e47314, ago. 2019. ISSN 2050-084X. 15
- WATSON, J. F. et al. Human hippocampal CA3 uses specific functional connectivity rules for efficient associative memory. *Cell*, v. 188, n. 2, p. 501–514.e18, jan. 2025. ISSN 00928674. 15
- WEST, M. J.; SLOMIANKA, L.; GUNDERSEN, H. J. G. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *The Anatomical Record*, v. 231, n. 4, p. 482–497, dez. 1991. ISSN 0003-276X, 1097-0185. 14
- WHEELER, D. W. et al. *Hippocampome.Org v2.0: A Knowledge Base Enabling Data-Driven Spiking Neural Network Simulations of Rodent Hippocampal Circuits*. 2023. 13, 14, 15, 16
- YANG, K.; SUN, X.; WANG, Z. The dynamic impact of adult neurogenesis on pattern separation within the dentate gyrus neural network. *Cognitive Neurodynamics*, v. 19, n. 1, p. 57, dez. 2025. ISSN 1871-4080, 1871-4099. 13

APÊNDICE A – Análise de Robustez

Tabela 4 – Análise de robustez

Variável	Estatísticas
A	V1
B	V2
C	V3
D	V4

APÊNDICE B – Estatísticas descritivas

Tabela 5 – Análise descritiva adicional

Variável	Estatísticas
A	V1
B	V2
C	V3
D	V4