v7.n9.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

IMPACTO ESTRUTURAL DO POLIMORFISMO BDNF VAL66MET: UMA ANÁLISE IN SILICO INTEGRANDO ALPHAFOLD, PYMOL E DYNAMUT

STRUCTURAL IMPACT OF THE BDNF VAL66MET POLYMORPHISM: AN IN SILICO ANALYSIS INTEGRATING ALPHAFOLD, PYMOL, AND DYNAMUT

IMPACTO ESTRUCTURAL DEL POLIMORFISMO BDNF VAL66MET: UN ANÁLISIS IN SILICO QUE INTEGRA ALPHAFOLD, PYMOL Y DYNAMUT

Juliana de Sousa Antunes[1], Layla Rayssa Sousa Lima[1], Ivynna Maria de Sousa Ferreira[1], Dariely da Silva Melo[1], Michele de Sampaio Sousa[1], Nelson Agapito Brandão Rios[2], Francisco Honeidy Carvalho Azevedo[3]

e798826

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i9.8826

PUBLICADO: 09/2026

RESUMO

O presente estudo investigou, por meio de abordagens *in silico*, os possíveis impactos estruturais do polimorfismo Val66Met na proteína BDNF, reconhecida por seu papel na neuroplasticidade e no funcionamento do sistema nervoso central. Trata-se de uma pesquisa original, de natureza descritivo-analítica, baseada em bioinformática estrutural, com o objetivo de avaliar os efeitos dessa substituição aminoacídica sobre a estabilidade e a dinâmica molecular da proteína. Foram utilizadas as estruturas do *Protein Data Bank* e do *AlphaFold,* analisadas no software *PyMOL*, enquanto os efeitos da mutação foram avaliados na plataforma *DynaMut* e comparados aos modelos ENCoM, mCSM, SDM e DUET. A análise estrutural permitiu localizar o resíduo Val66 na cadeia A da forma precursora do BDNF e caracterizar sua posição tridimensional. Os resultados computacionais apresentaram divergências entre os algoritmos quanto à estabilidade estrutural: o *DynaMut* e o SDM indicaram leve efeito estabilizante (ΔΔG = +0,845 kcal/mol e +0,070 kcal/mol), enquanto ENCoM e mCSM sugeriram efeito desestabilizante, e o DUET indicou impacto próximo da neutralidade. Em contrapartida, a análise da entropia vibracional revelou redução da flexibilidade molecular da proteína mutante (ΔΔSVib = −0,190 kcal·mol^{-1}·K^{-1}), sugerindo menor mobilidade conformacional. Em conjunto, os resultados indicam que o polimorfismo Val66Met pode influenciar propriedades dinâmicas do BDNF mais relacionadas à flexibilidade molecular do que à estabilidade termodinâmica global. O estudo contribui para a compreensão estrutural desse polimorfismo, descreve um fluxo metodológico reprodutível para análises *in silico* de variantes proteicas e fornece subsídios para futuras investigações experimentais sobre sua possível participação nos mecanismos de neuroplasticidade e nos transtornos neuropsiquiátricos.

PALAVRAS-CHAVE: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Neuroplasticidade. Val66Met.

ABSTRACT

This study investigated, through in silico approaches, the potential structural effects of the Val66Met polymorphism on the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), a protein recognized for its essential role in neuroplasticity and central nervous system function. This original descriptive-analytical study was based on structural bioinformatics and aimed to evaluate the effects of this amino acid substitution on protein stability and molecular dynamics.

[1] Centro Universitário Tecnológico de Teresina – UNI-CET.
[2] Mestre em Engenharia de Materiais pelo Instituto Federal do Piauí (IFPI).
[3] Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde pela Universidade Luterana do Brasil no Rio Grande do Sul (ULBRA-RS).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Structural models obtained from the Protein Data Bank and AlphaFold were analyzed using PyMOL, whereas the effects of the mutation were assessed with the DynaMut platform and compared with the ENCoM, mCSM, SDM, and DUET prediction models. Structural analysis enabled the identification of residue Val66 in chain A of the BDNF precursor and its three-dimensional localization. Computational predictions revealed divergent results regarding protein stability: DynaMut and SDM predicted a slight stabilizing effect (ΔΔG = +0.845 kcal/mol and +0.070 kcal/mol, respectively), whereas ENCoM and mCSM suggested a destabilizing effect, and DUET indicated a near-neutral impact. In contrast, vibrational entropy analysis revealed reduced molecular flexibility of the mutant protein (ΔΔSVib = –0.190 kcal·mol⁻¹·K⁻¹), suggesting decreased conformational mobility. Overall, the findings indicate that the Val66Met substitution may primarily influence the dynamic properties of BDNF rather than its overall thermodynamic stability. This study contributes to the structural understanding of the Val66Met polymorphism, describes a reproducible workflow for in silico analyses of protein variants, and provides a foundation for future experimental investigations into its potential role in neuroplasticity and neuropsychiatric disorders.

KEYWORDS: *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Neuroplasticity. Val66Met.*

RESUMEN
El presente estudio investigó, mediante enfoques in silico, los posibles efectos estructurales del polimorfismo Val66Met en el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), una proteína reconocida por su papel esencial en la neuroplasticidad y en el funcionamiento del sistema nervioso central. Se trata de una investigación original, de carácter descriptivo-analítico, basada en bioinformática estructural, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de esta sustitución de aminoácidos sobre la estabilidad y la dinámica molecular de la proteína. Se utilizaron estructuras obtenidas del Protein Data Bank y de AlphaFold, analizadas mediante el software PyMOL, mientras que los efectos del polimorfismo fueron evaluados con la plataforma DynaMut y comparados con los modelos predictivos ENCoM, mCSM, SDM y DUET. El análisis estructural permitió localizar el residuo Val66 en la cadena A de la forma precursora del BDNF y caracterizar su localización tridimensional. Las predicciones computacionales mostraron resultados divergentes con respecto a la estabilidad proteica: DynaMut y SDM indicaron un ligero efecto estabilizador (ΔΔG = +0,845 kcal/mol y +0,070 kcal/mol, respectivamente), mientras que ENCoM y mCSM sugirieron un efecto desestabilizador y DUET indicó un impacto prácticamente neutro. En contraste, el análisis de la entropía vibracional reveló una reducción de la flexibilidad molecular de la proteína mutante (ΔΔSVib = −0,190 kcal·mol⁻¹·K⁻¹), lo que sugiere una menor movilidad conformacional. En conjunto, los resultados indican que el polimorfismo Val66Met puede influir principalmente en las propiedades dinámicas del BDNF más que en su estabilidad termodinámica global. Este estudio contribuye a la comprensión estructural del polimorfismo Val66Met, describe un flujo metodológico reproducible para análisis in silico de variantes proteicas y proporciona fundamentos para futuras investigaciones experimentales sobre su posible participación en los mecanismos de neuroplasticidad y en los trastornos neuropsiquiátricos.

PALABRAS CLAVE*: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF). Neuroplasticidad. Val66Met.*

1. INTRODUÇÃO

O presente estudo tem como objetivo geral investigar, por meio de análise estrutural *in silico*, o impacto da variante Val66Met na estabilidade e nas propriedades estruturais e dinâmicas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

da proteína Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* – BDNF), considerando suas implicações na neuroplasticidade.

Como objetivos específicos, busca-se caracterizar a estrutura tridimensional da proteína com base em modelos disponíveis em bancos de dados estruturais; modelar a variante Val66Met e analisar suas possíveis alterações conformacionais; avaliar o impacto da mutação na estabilidade proteica por meio de parâmetros energéticos; e correlacionar os achados estruturais com evidências da literatura científica relacionadas à função do BDNF em processos cognitivos e emocionais.

A escolha do BDNF como objeto de estudo fundamenta-se em sua relevância central nos mecanismos de neuroplasticidade, aprendizado e regulação emocional, sendo amplamente associado a diferentes condições neuropsiquiátricas (Colucci; Speranza; Volpicelli, 2020; Lin; Huang, 2020; Notaras; Hill; Van Den Buuse, 2015).

O polimorfismo Val66Met destaca-se como uma das variações genéticas mais investigadas na literatura, apresentando implicações funcionais que influenciam a secreção e a atividade da proteína (Assis; Hoffman, 2022). Apesar do avanço dos estudos clínicos e genéticos, ainda há lacunas na compreensão dos mecanismos estruturais que sustentam tais alterações funcionais.

Nesse contexto, a análise estrutural *in silico* configura-se como uma abordagem viável e eficiente para investigar, em nível molecular, os possíveis efeitos dessa mutação, contribuindo para a integração entre genética, estrutura proteica e função neural (Darshan *et al.*, 2024).

O avanço das pesquisas em neurociência tem evidenciado a importância de compreender como variações genéticas podem influenciar a função cerebral e o comportamento humano. Nesse cenário, o BDNF desempenha papel fundamental na modulação da plasticidade sináptica, sendo diretamente relacionado a processos como memória, aprendizado e adaptação neural.

Entretanto, embora o polimorfismo Val66Met seja amplamente associado a alterações cognitivas e emocionais, os mecanismos estruturais subjacentes a essas alterações ainda não estão completamente elucidados.

Diante disso, emerge o seguinte problema de pesquisa: de que maneira a variante Val66Met pode impactar a estabilidade estrutural e as propriedades dinâmicas do BDNF, e como essas alterações podem ser interpretadas à luz de seus efeitos na neuroplasticidade?

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Neuroplasticidade

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) atua no tecido cerebral e exerce papel fundamental no crescimento, na manutenção e na sobrevivência neuronal, desempenhando funções essenciais nos processos de aprendizado, memória e neuroplasticidade, contribuindo significativamente para a modulação e adaptação das funções cognitivas (Colucci; Speranza; Volpicelli, 2020).

Ele é produzido pelo tecido nervoso central e periférico, principalmente em áreas ligadas às emoções, humor e cognição, como córtex cerebral, hipocampo e amígdala. Além do tecido nervoso, ele pode ser originado em outros tecidos, como o fígado, o endotélio vascular e o músculo liso, e essa produção pode ser afetada, tanto por aumento quanto por diminuição, a depender de estímulos, como os exercícios físicos resistidos, aprendizagem e estresse (Chiou; Huang, 2017).

Esse fator desempenha um papel importante na sobrevivência, proliferação e diferenciação de neurônios e células da glia, no crescimento axonal, na formação de sinapses e na regulação da transmissão e plasticidade sináptica. A sinalização anormal do BDNF tem sido identificada em diversas doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) e está envolvida nos processos patológicos associados a essas condições, podendo influenciar sua ocorrência, desenvolvimento e prognóstico (Lin; Huang, 2020).

O BDNF sinaliza através do receptor de tirosina quinase B (TrkB) e do receptor de neurotrofina p75 de baixa afinidade (p75NTR) desempenhando um papel importante no crescimento, desenvolvimento e plasticidade adequada das sinapses glutamatérgicas e GABAérgicas e, através da modulação da diferenciação neuronal que influencia a neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica (Andreska *et al.*, 2014).

Atuando como fator parácrino e autócrino em sítios-alvo pré-sinápticos e pós-sinápticos, o BDNF é crucial para a transformação da atividade sináptica em modificações sinápticas de longo prazo, sendo considerado um mediador instrutivo da plasticidade funcional e estrutural no SNC, influenciando as espinhas dendríticas e, pelo menos no hipocampo, a neurogênese adulta. Alterações na taxa de neurogênese adulta e na densidade de espinhas dendríticas podem influenciar diversas formas de aprendizado e memória, contribuindo para comportamentos semelhantes à depressão (Wang, 2021).

A aprendizagem constitui um dos principais estímulos para a neuroplasticidade, promovendo modificações estruturais e funcionais no cérebro a partir das experiências

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

vivenciadas pelo indivíduo. O fortalecimento ou reorganização das conexões sinápticas demonstra que o sistema nervoso possui elevada capacidade adaptativa, permitindo a consolidação de memórias, aquisição de habilidades e aperfeiçoamento das funções cognitivas ao longo da vida. Nesse processo, as redes neurais tornam-se mais eficientes à medida que novos estímulos são incorporados, evidenciando que o cérebro não é uma estrutura estática, mas dinâmica e constantemente remodelada pelas interações com o ambiente (Chaves, 2023).

Diante do exposto, observa-se que o BDNF se configura como um dos principais mediadores neurobiológicos da plasticidade cerebral, exercendo influência direta sobre mecanismos fundamentais para o funcionamento do sistema nervoso central, como neurogênese, diferenciação neuronal, formação sináptica e consolidação da memória. Sua ampla distribuição em estruturas relacionadas às emoções, cognição e comportamento evidencia a relevância desse fator neurotrófico para a manutenção da integridade funcional cerebral e para a adaptação do organismo frente às demandas ambientais e fisiológicas (Colucci; Speranza; Volpicelli, 2020).

2.2. Mecanismo de ação do BDNF e interação com o receptor TrkB

A forma madura do BDNF corresponde a um polipeptídeo de aproximadamente 13 kDa, originado de uma proteína precursora, o pró-BDNF (~32 kDa). Essa, por sua vez, é produzida no retículo endoplasmático e pode seguir diferentes vias de processamento, sendo clivada para originar o BDNF maduro e o pró-peptídeo do BDNF (~17 kDa) (Chiou; Huang, 2017).

Esses peptídeos se ligam aos seus respectivos receptores, o BDNF maduro possui afinidade com o receptor do tipo tirosina quinase B (TrkB) e as outras neurotrofinas se ligam a outros receptores dessa mesma classe, já em relação ao pró-BDNF, ele possui afinidade ao receptor p75, que pertence à família de moléculas transmembrana e também é receptor de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF-α) (Capibaribe, 2018).

Os receptores TrkB existem nas sinapses pré e pós-sinápticas. A fosforilação do TrkB induzida pela ligação do BDNF ao receptor TrkB pode regular pelo menos três cascatas intracelulares: fosfolipase C-γ (PLC-γ), MAPK/quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e sinalização PI3K/AKT. O BDNF liga-se ao TrkB, iniciando assim a dimerização do receptor, a estimulação da atividade da tirosina quinase e a fosforilação de resíduos específicos de tirosina, o que cria sítios de ancoragem para adaptadores que acoplam esses receptores às cascatas de sinalização intracelular (Ali *et al.*, 2024).

Em síntese, os mecanismos de processamento e sinalização do BDNF evidenciam sua relevância para a manutenção da plasticidade neuronal, sobrevivência celular e regulação das

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

funções cognitivas. A interação entre o BDNF maduro e o receptor TrkB ativa importantes cascatas intracelulares, como PLC-γ, MAPK/ERK e PI3K/AKT, responsáveis pela modulação da expressão gênica, fortalecimento sináptico e adaptação neural. Por outro lado, a atuação do pró-BDNF sobre o receptor p75NTR demonstra que diferentes formas moleculares do BDNF podem exercer efeitos biológicos distintos, ressaltando a complexidade de sua regulação no sistema nervoso central (Capibaribe, 2018).

2.3. O polimorfismo Val66Met: aspectos genéticos

O Polimorfismo de Nucleotídeo Único (*Single Nucleotide Polymorphism* – SNP) corresponde a uma alteração em uma única base nitrogenada do DNA, sendo o tipo mais comum de variação genética. O polimorfismo Val66Met (rs6265) é um SNP localizado no gene BDNF, caracterizado pela substituição da base nitrogenada guanina por adenina, resultando na troca do aminoácido valina (Val) por metionina (Met) no códon 66.

Essa modificação ocorre na região pró-BDNF, responsável pela modulação da expressão e pelo direcionamento intracelular da proteína. Além da alteração estrutural, esse polimorfismo também impacta mecanismos celulares relacionados à secreção do BDNF (Reis, 2024).

O polimorfismo interfere na distribuição adequada do BDNF nas vesículas secretoras dos neurônios e reduz sua liberação durante a ativação neuronal, sem alterar diretamente a atividade funcional da proteína madura. Como a secreção do BDNF é dependente da atividade neuronal, ocorrendo principalmente quando os neurônios são estimulados, a presença do polimorfismo Val66Met pode diminuir os níveis disponíveis dessa proteína, comprometendo processos importantes como plasticidade neuronal, aprendizado, memória e adaptação neural (Faris; Cheah; Ling, 2020).

Do ponto de vista populacional, a ocorrência do polimorfismo também varia significativamente entre grupos étnicos. O alelo Met possui maior prevalência em populações do leste asiático, enquanto sua ocorrência é significativamente menor em populações africanas. Essa distribuição heterogênea evidencia a variabilidade populacional na frequência do polimorfismo Val66Met e reforça a importância da ancestralidade genética na interpretação de seus possíveis efeitos biológicos. Além disso, tais diferenças podem impactar a interpretação de estudos relacionados à neuroplasticidade, resposta neuronal e predisposição a alterações neurológicas. Dessa forma, a análise da frequência populacional do polimorfismo Val66Met torna-se fundamental para compreender como fatores genéticos podem variar entre diferentes

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

populações e influenciar os achados clínicos e experimentais associados ao BDNF (Giesler *et al.*, 2024).

Nesse contexto, torna-se relevante investigar, em nível estrutural, como a variante Val66Met pode modificar a estabilidade conformacional da proteína BDNF e influenciar seus mecanismos de atuação no sistema nervoso, aspecto explorado no presente estudo por meio de ferramentas de bioinformática estrutural.

2.4. BDNF, cognição e transtornos neuropsiquiátricos

A atuação do BDNF ocorre por meio de sua ligação ao receptor tirosina quinase B (TrkB), pertencente à família dos receptores tropomiosina quinase. O pró-BDNF, forma precursora da proteína, está relacionado à indução da apoptose e à redução da plasticidade sináptica, enquanto o mBDNF, sua forma madura, associa-se à sobrevivência neuronal e ao fortalecimento das conexões sinápticas (Colucci; Speranza; Volpicelli, 2020). Estudos demonstram que portadores do polimorfismo Val66Met podem apresentar menor volume hipocampal e redução da substância cinzenta no córtex pré-frontal.

Dessa forma, indivíduos portadores do alelo Met tendem a apresentar alterações no funcionamento do hipocampo e prejuízos em processos cognitivos, especialmente relacionados à memória episódica e à aprendizagem (Dincheva; Glatt; Lee, 2012).

Nos transtornos neuropsiquiátricos, a perturbação do sono constitui um sintoma frequentemente observado no transtorno depressivo maior, estando associada à maior gravidade da doença, à redução da resposta terapêutica e ao aumento do risco de recaídas e recorrências. A insônia crônica também tem sido relacionada a alterações nos níveis séricos de cortisol e do BDNF, os quais igualmente apresentam alterações em indivíduos com depressão maior (Santiago, 2020). Devido à sua elevada prevalência, os distúrbios do sono têm sido considerados biomarcadores importantes e integram os critérios diagnósticos da depressão. Além de atuarem como sintomas e biomarcadores, as alterações do sono também são reconhecidas como relevantes fatores de risco para o desenvolvimento da depressão (Wang, 2021).

2.5. Abordagens *in silico* na análise de proteínas

As abordagens in silico representam um arcabouço de ferramentas computacionais destinadas à análise de estruturas e interações biomoleculares, permitindo a previsão de alterações funcionais em proteínas sem a necessidade inicial de experimentação laboratorial. Sob essa ótica, a análise computacional da variante Val66Met na proteína BDNF avalia a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

influência da substituição do aminoácido valina por metionina sobre a estabilidade estrutural, a dinâmica molecular e a funcionalidade da proteína (Darshan *et al.*, 2024).

Essas metodologias possuem grande relevância no âmbito da bioinformática e da biologia molecular, uma vez que possibilitam a compreensão dos impactos de mutações genéticas sobre o metabolismo celular, além de auxiliar na identificação de possíveis mecanismos relacionados a doenças neuropsiquiátricas. Nesse contexto, ferramentas de modelagem estrutural, predição de estabilidade proteica e simulação molecular permitem investigar como a variante Val66Met pode modificar propriedades estruturais e dinâmicas do BDNF, potencialmente relacionadas aos seus efeitos funcionais, afetando processos associados à neuroplasticidade e à resposta ao estresse psicológico (Shan *et al.*, 2024).

Portanto, as abordagens *in silico* têm sido amplamente utilizadas na investigação de alterações estruturais associadas a mutações genéticas, permitindo avaliar possíveis impactos conformacionais e funcionais em proteínas relacionadas a diferentes processos biológicos e patologias.

3. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa original, de natureza descritivo-analítica, conduzida por meio de abordagem *in silico*, com o objetivo de avaliar os possíveis efeitos estruturais da variante Val66Met na proteína Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Foram empregadas ferramentas de bioinformática estrutural para análise comparativa da estabilidade conformacional e da flexibilidade molecular da proteína.

A análise estrutural foi conduzida utilizando duas bases estruturais complementares, selecionadas de acordo com os objetivos específicos do estudo. Inicialmente, empregou-se a estrutura experimental do BDNF disponível no *Protein Data Bank* (PDB ID: 1BND), utilizada como referência para caracterização da conformação tridimensional da forma madura da proteína (Burley *et al.*, 2021).

Entretanto, considerando que o polimorfismo Val66Met (rs6265) está localizado na pró-região do BDNF, ausente na estrutura experimental 1BND, utilizou-se adicionalmente o modelo estrutural predito pelo *AlphaFold Protein Structure Database* correspondente à forma precursora canônica do BDNF humano (UniProt P23560; modelo AF-P23560-F1, versão 6), constituído por uma única cadeia polipeptídica com 247 resíduos de aminoácidos (Jumper *et al.*, 2021). A utilização desse modelo permitiu a identificação estrutural da região contendo o resíduo Val66, possibilitando a análise computacional da substituição Val66Met.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Antes da realização das análises estruturais, o modelo predito pelo *AlphaFold* foi inspecionado utilizando o software *PyMOL* (Schrödinger, 2020). Essa etapa teve como finalidade confirmar a integridade estrutural do modelo, identificar a cadeia polipeptídica disponível, localizar o resíduo correspondente à posição 66 e verificar sua compatibilidade com o polimorfismo Val66Met. Durante essa etapa também foram geradas as representações tridimensionais utilizadas nas figuras do estudo, incluindo a visualização global da proteína e o detalhamento estrutural da região contendo o resíduo Val66.

O modelo AF-P23560-F1 corresponde a uma estrutura monomérica composta por uma única cadeia polipeptídica (cadeia A). Dessa forma, todas as análises estruturais, incluindo a identificação do resíduo Val66 e a predição dos efeitos da substituição Val66Met, foram realizadas exclusivamente nessa cadeia, não havendo necessidade de critérios adicionais para seleção entre múltiplas cadeias.

A avaliação dos efeitos estruturais da substituição Val66Met foi realizada utilizando a plataforma *DynaMut* (Rodrigues; Pires; Ascher, 2018). Para a análise, empregou-se o modelo estrutural AF-P23560-F1 (*AlphaFold*, versão 6), correspondente à forma precursora canônica do BDNF humano. Foram utilizados como parâmetros de entrada a cadeia A, o resíduo selvagem valina (Val), posição 66, e a mutação para metionina (Met). O *DynaMut* estimou as alterações de estabilidade estrutural (ΔΔG), variação da entropia vibracional (ΔΔSVib) e os parâmetros complementares obtidos pelos modelos ENCoM, mCSM, SDM e DUET, permitindo a avaliação computacional dos possíveis efeitos da mutação sobre a estabilidade e a flexibilidade molecular da proteína.

A confiabilidade estrutural do modelo predito pelo *AlphaFold* foi considerada durante a interpretação dos resultados por meio do índice *Predicted Local Distance Difference Test* (pLDDT). Embora o modelo global AF-P23560-F1 apresente qualidade média classificada como alta, a região correspondente ao resíduo Val66 localiza-se em um segmento de baixa confiança estrutural, com resíduos adjacentes classificados como de confiança muito baixa. Esse padrão é compatível com regiões estruturalmente flexíveis ou intrinsecamente desordenadas da pró-proteína. Dessa forma, os resultados obtidos por meio das análises estruturais foram interpretados como predições computacionais, sendo discutidos à luz dessa limitação metodológica.

Os resultados obtidos foram organizados de forma descritiva e comparativa, contemplando os parâmetros de estabilidade estrutural (ΔΔG), flexibilidade molecular (ΔΔSVib) e as predições complementares fornecidas pelos algoritmos ENCoM, mCSM, SDM e DUET. As representações estruturais e figuras utilizadas no estudo foram produzidas no *PyMOL*, enquanto

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

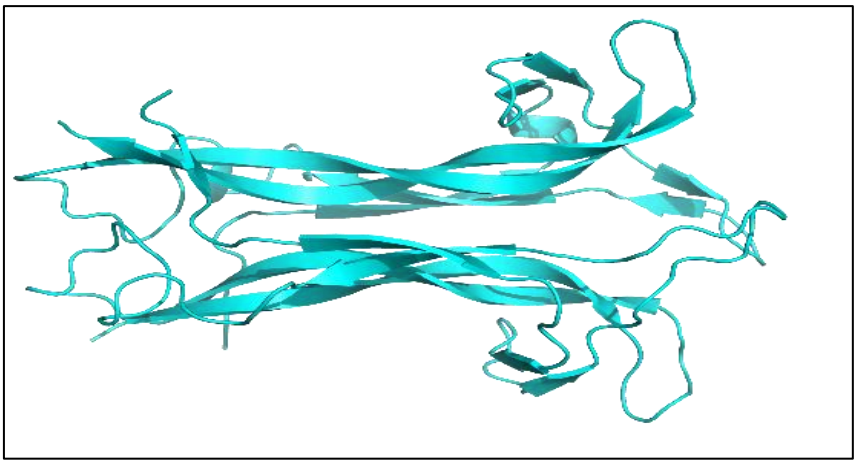
os valores preditivos foram interpretados considerando as limitações inerentes aos modelos estruturais experimentais e preditos empregados na análise.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Estrutura tridimensional do BDNF

A análise estrutural permitiu a visualização da conformação tridimensional global do BDNF em representação *cartoon*, evidenciando a organização espacial da proteína e a distribuição de seus principais elementos estruturais (Figura 1). Essa representação serviu como referência para a inspeção da arquitetura molecular do BDNF e para a contextualização da região onde se localiza o polimorfismo Val66Met.

Figura 1. Estrutura tridimensional da forma madura do BDNF (PDB ID: 1BND), representada em modelo *cartoon*



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

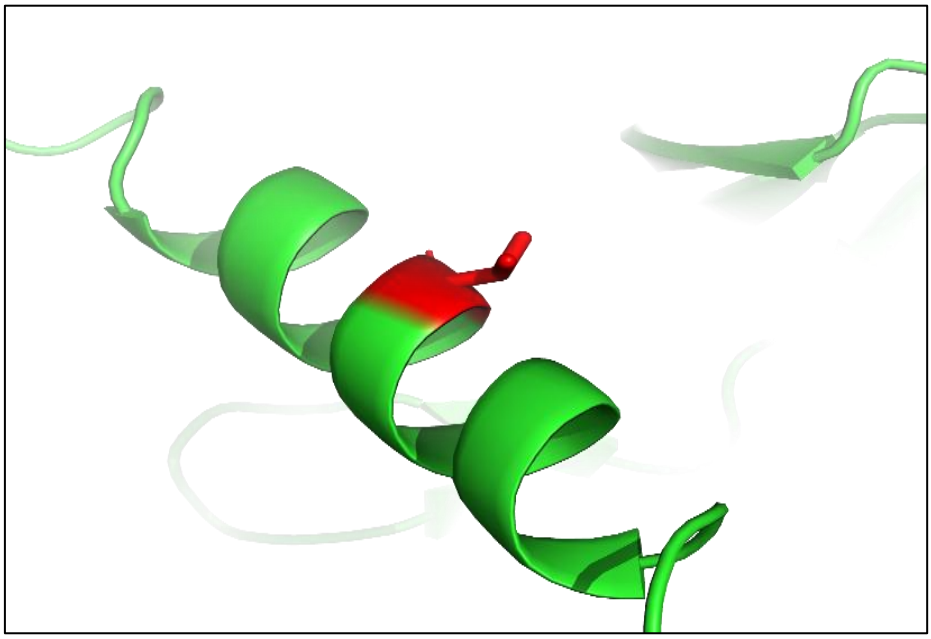
Embora a estrutura experimental 1BND represente exclusivamente a forma madura do BDNF, sua análise permitiu caracterizar a organização estrutural geral da proteína. A avaliação específica da região correspondente ao resíduo Val66 foi realizada posteriormente utilizando o modelo predito pelo *AlphaFold*, uma vez que essa região integra a pró-proteína e não está presente na estrutura cristalográfica utilizada como referência. A caracterização estrutural global constituiu a etapa inicial da análise, permitindo posteriormente a investigação específica da região correspondente ao polimorfismo Val66Met.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

4.2. Localização estrutural do resíduo Val66

O modelo estrutural predito pelo *AlphaFold* permitiu identificar a localização do resíduo Val66 na cadeia A da forma precursora do BDNF (Figura 2). Essa etapa possibilitou a caracterização espacial do polimorfismo estudado e a definição da posição estrutural utilizada nas análises computacionais subsequentes.

Figura 2. Localização estrutural do resíduo Val66 na cadeia A da forma precursora do BDNF, obtida a partir do modelo *AlphaFold* AF-P23560-F1 (*UniProt* P23560, versão 6)



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A inspeção estrutural demonstrou que o resíduo Val66 está localizado na pró-região do BDNF, segmento ausente na estrutura cristalográfica da proteína madura (PDB ID: 1BND). Por essa razão, a utilização do modelo predito pelo *AlphaFold* foi indispensável para a realização das análises estruturais relacionadas ao polimorfismo Val66Met.

Considerando que a região correspondente ao resíduo Val66 apresentou baixa confiança estrutural local no modelo *AlphaFold*, as análises subsequentes foram interpretadas como predições computacionais, respeitando as limitações inerentes ao modelo estrutural empregado.

4.3. Predição do impacto estrutural da variante Val66Met

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A análise preditiva realizada por meio da plataforma *DynaMut* demonstrou resultados parcialmente divergentes quanto ao impacto da variante Val66Met sobre a estabilidade global do BDNF. A predição principal indicou efeito estabilizante da mutação (ΔΔG = +0,845 kcal/mol), enquanto os algoritmos complementares ENCoM, mCSM, SDM e DUET apresentaram pequenas variações entre efeitos estabilizantes e desestabilizantes, sugerindo que a substituição da valina por metionina produz alterações estruturais sutis e dependentes do método computacional empregado.

Tabela 1. Predições computacionais do impacto da variante Val66Met sobre a estabilidade estrutural do BDNF

Método preditivo	**ΔΔG (kcal/mol)**	**Interpretação**
DynaMut	+0,845	Estabilizante
ENCoM	+0,152	Desestabilizante
mCSM	-0,304	Desestabilizante
SDM	+0,070	Estabilizante
DUET	-0,039	Próximo da neutralidade

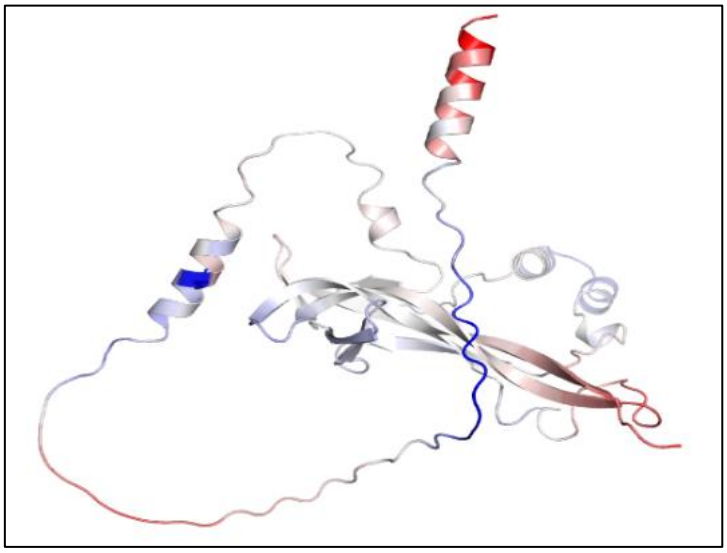
Fonte: Elaborado pelos autores com dados do *DynaMut* (2026).
Nota: A interpretação dos valores de ΔΔG segue a convenção específica de cada algoritmo implementado na plataforma DynaMut; portanto, o sinal algébrico não deve ser interpretado de forma uniforme entre os diferentes métodos.

As diferenças observadas entre os algoritmos refletem as distintas abordagens computacionais empregadas para estimar os efeitos estruturais de mutações proteicas. Assim, embora os valores de ΔΔG apresentem pequenas divergências entre os modelos, sua interpretação deve considerar os critérios específicos de cada método preditivo. Dessa forma, a comparação foi realizada de maneira integrada, priorizando a tendência geral das predições em vez da concordância numérica absoluta. Nesse contexto, além das estimativas de estabilidade estrutural, a análise da entropia vibracional forneceu informações complementares sobre a dinâmica molecular da proteína mutante.

A análise da entropia vibracional indicou redução da flexibilidade molecular da proteína mutante (ΔΔSVib ENCoM = −0,190 kcal·mol^{-1}·K^{-1}), sugerindo menor mobilidade conformacional em relação à forma selvagem. Esse resultado sugere que os efeitos da mutação podem estar relacionados à dinâmica estrutural da proteína, além dos possíveis efeitos sobre sua estabilidade termodinâmica global.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 3. Representação da variação de entropia vibracional entre a forma selvagem e mutante do BDNF após a variante Val66Met



Fonte: Elaborado pelos autores com dados do *DynaMut* (2026).

Os resultados obtidos sugerem que a variante Val66Met pode modificar propriedades dinâmicas do pró-BDNF, principalmente por meio da redução de sua flexibilidade conformacional. Embora os algoritmos empregados apresentem pequenas divergências quanto à estabilidade estrutural global, a análise da entropia vibracional indica alteração da mobilidade molecular, sugerindo que o impacto da mutação pode estar mais relacionado à reorganização conformacional da proteína do que à perda de sua integridade estrutural. Essa interpretação é compatível com estudos que descrevem alterações no processamento, no tráfego intracelular e na secreção dependente de atividade do BDNF associadas ao polimorfismo Val66Met (Assis; Hoffman, 2022).

A literatura descreve que os efeitos biológicos do polimorfismo Val66Met decorrem principalmente de alterações funcionais da pró-proteína, com repercussões sobre mecanismos relacionados à neuroplasticidade, à plasticidade sináptica e à disponibilidade do BDNF no sistema nervoso central. Nesse contexto, os resultados obtidos neste estudo apresentam concordância qualitativa com trabalhos anteriores ao indicarem alterações na dinâmica molecular sem evidências de desestabilização estrutural acentuada, reforçando a hipótese de que pequenas modificações conformacionais podem contribuir para diferenças funcionais

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

previamente descritas para essa variante genética (Colucci; Speranza; Volpicelli, 2020; Assis; Hoffman, 2022).

Embora o presente estudo não permita estabelecer relações causais entre a alteração estrutural observada e os efeitos biológicos do polimorfismo Val66Met, a redução da flexibilidade molecular identificada sugere um possível mecanismo estrutural compatível com alterações previamente descritas no processamento e na secreção dependente de atividade do BDNF. Considerando que a disponibilidade adequada dessa neurotrofina é essencial para processos de plasticidade sináptica, aprendizado e memória, os achados obtidos oferecem uma hipótese estrutural plausível para explicar, em nível molecular, como alterações conformacionais discretas podem contribuir para os efeitos do polimorfismo Val66Met sobre a neuroplasticidade descritos na literatura.

Os resultados devem ser interpretados considerando as limitações inerentes ao modelo estrutural empregado. Embora o modelo *AlphaFold* AF-P23560-F1 apresente elevada qualidade global, a região correspondente ao resíduo Val66 localiza-se em um segmento de baixa confiança estrutural local, compatível com regiões flexíveis ou intrinsecamente desordenadas da pró-proteína. Dessa forma, as alterações observadas representam predições computacionais e não evidências experimentais diretas, devendo ser futuramente investigadas por estudos estruturais experimentais e simulações de dinâmica molecular de maior resolução (Jumper *et al.*, 2021; Rodrigues; Pires; Ascher, 2018).

Em conjunto, os resultados obtidos demonstram que a integração entre *AlphaFold*, *PyMOL* e *DynaMut* constitui uma estratégia consistente para investigar os possíveis efeitos estruturais de variantes proteicas em estudos *in silico*. Embora o presente trabalho não permita estabelecer relações causais entre o polimorfismo Val66Met e fenótipos clínicos, ele fornece evidências computacionais de que essa substituição pode modificar propriedades dinâmicas do BDNF, oferecendo subsídios para futuras investigações experimentais sobre sua participação em mecanismos de neuroplasticidade e transtornos neuropsiquiátricos (Arévalo; Deogracias, 2023).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo realizou uma análise in silico dos efeitos estruturais do polimorfismo Val66Met na proteína BDNF, utilizando o modelo estrutural predito pelo *AlphaFold* (AF-P23560-F1) e a plataforma *DynaMut* para investigar os possíveis efeitos da substituição da valina por metionina sobre a estabilidade e a dinâmica molecular da proteína.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os resultados evidenciaram comportamento parcialmente divergente entre os algoritmos empregados na estimativa da estabilidade proteica, enquanto a análise da entropia vibracional indicou redução da flexibilidade molecular da proteína mutante. Em conjunto, esses achados sugerem que a variante Val66Met pode influenciar principalmente as propriedades dinâmicas do BDNF, com impacto mais pronunciado sobre sua mobilidade conformacional do que sobre sua estabilidade termodinâmica global.

Entretanto, considerando que a região correspondente ao resíduo Val66 apresentou baixa confiança estrutural no modelo AlphaFold, os resultados devem ser interpretados como predições computacionais. Assim, as alterações observadas representam hipóteses estruturais fundamentadas em bioinformática, cuja confirmação depende de estudos experimentais e de abordagens complementares, como simulações de dinâmica molecular e análises estruturais de maior resolução.

Apesar dessas limitações, o estudo demonstra a aplicabilidade integrada das ferramentas *AlphaFold*, *PyMOL* e *DynaMut* para a investigação estrutural de variantes proteicas, evidenciando o potencial das abordagens *in silico* como estratégia para geração de hipóteses sobre os efeitos moleculares de polimorfismos genéticos. Além de contribuir para a compreensão estrutural do polimorfismo Val66Met, o presente estudo descreve um fluxo metodológico reprodutível para análises *in silico* de variantes proteicas, podendo subsidiar investigações futuras envolvendo proteínas associadas ao sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

ALI, N. H. *et al.* BDNF/TrkB activators in Parkinson's disease: a new therapeutic strategy. Journal of Cellular and Molecular Medicine, v. 28, n. 10, e18368, 2024. DOI: 10.1111/jcmm.18368. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38752280/. Acesso em: 17 maio 2026.

ANDRESKA, T.; AUFMKOLK, S.; SAUER, M.; BLUM, R. High abundance of BDNF within glutamatergic presynapses of cultured hippocampal neurons. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, p. 1-15, abr. 2014. DOI: 10.3389/fncel.2014.00107. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2014.00107/full. Acesso em: 7 maio 2026.

ARÉVALO, J. C.; DEOGRACIAS, R. Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF. **Biomolecules,** v. 13, n. 5, p. 789, 2023. DOI: 10.3390/biom13050789. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37238659/. Acesso em: 3 jun. 2026.

ASSIS, G. G. de; HOFFMAN, J. R. The BDNF Val66Met polymorphism is a relevant, but not determinant, risk factor in the etiology of neuropsychiatric disorders: current advances in human studies – a systematic review. **Brain Plasticity,** Amsterdam, v. 8, n. 2, p. 133–142, 2022. DOI: 10.3233/BPL-210132. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9837733/. Acesso em: 6 maio 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

BURLEY, S. K. *et al.* RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D437–D451, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211854/. Acesso em: 20 maio 2026.

CAPIBARIBE, V. C. C. **Potencial antidepressivo do timol: efeitos sobre os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no modelo de estresse crônico induzido por corticosterona em camundongos**. 2018. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFC7_6ca2cc8acaca4821978bd6c90c15e748. Acesso em: 7 maio 2026.

CHAVES, J. M. Neuroplasticidade, memória e aprendizagem: uma relação atemporal. **Revista Psicopedagogia**, v. 40, n. 121, p. 66-75, 2023. Disponível em: https://revistapsicopedagogia.com.br/revista/article/view/123. Acesso em: 17 maio 2026.

CHIOU, Y. J.; HUANG, T. L. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factors in Taiwanese Patients with Drug-Naïve First Episode Major Depressive Disorder: Effects of Antidepressants. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 3, p. 213-218, mar. 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811136/. Acesso em: 7 maio 2026.

COLUCCI, D. L.; SPERANZA, L.; VOLPICELLI, F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, art. 7777, out. 2020. DOI: 10.3390/ijms21207777. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096634/. Acesso em: 6 maio 2026.

DARSHAN, V. M. D.; ARUMUGAM, N.; ALMANSOUR, A. I.; SIVARAMAKRISHNAN, V.; KANCHI, S. In silico energetic and molecular dynamic simulations studies demonstrate potential effect of the point mutations with implications for protein engineering in BDNF. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 271, pt. 1, art. 132247, 2024. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.132247. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813024030526. Acesso em: 7 maio 2026.

DINCHEVA, I.; GLATT, C. E.; LEE, F. S. Impact of the BDNF Val66Met Polymorphism on Cognition: Implications for Behavioral Genetics. **The Neuroscientist**, v. 18, n. 5, p. 439–451, 2012. DOI: 10.1177/1073858411431646. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1073858411431646. Acesso em: 2 ago. 2026.

FARIS, A.; CHEAH, P. S.; LING, K. H. Single nucleotide polymorphism of BDNF Val66Met (rs6265) and its association to neuropsychiatric disorders. **Neuroscience Research Notes**, v. 3, n. 3, p. 9–26, 2020. DOI: 10.31117/neuroscirn.v3i3.50. Disponível em: https://www.neuroscirn.org/ojs/index.php/nrnotes/article/view/50. Acesso em: 2 ago. 2026.

GIESLER, L. P.; MYCHASIUK, R.; SHULTZ, S. R.; MCDONALD, S. J. BDNF: new views of an old player in traumatic brain injury. **The Neuroscientist,** Thousand Oaks, v. 30, n. 5, p. 560–573, 2024. DOI: 10.1177/10738584231164918. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10738584231164918. Acesso em: 6 maio 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

JUMPER, J. *et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. **Nature**, v. 596, n. 7873, p. 583–589, 2021. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-021-03819-2. Acesso em: 20 maio 2026.

LIN, C. C.; HUANG, T. L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. **Biomedical Journal.** v. 43, n. 2, p. 134-142, 2020. DOI: 10.1016/j.bj.2020.01.001. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7283564/. Acesso em: 7 maio 2026.

NOTARAS, M.; HILL, R.; VAN DEN BUUSE, M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 8, p. 916–930, 2015. Disponível em: https://www.nature.com/articles/mp201527. Acesso em: 14 maio 2026.

REIS, J. M. **Associação do polimorfismo Val66Met no gene BDNF com o transtorno depressivo maior.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Biomédicas) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2024. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/406782c8-3626-4e26-b6c6-cb1733995779/content. Acesso em: 6 maio 2026.

RODRIGUES, C. H. M.; PIRES, D. E. V.; ASCHER, D. B. DynaMut: predicting the impact of mutations on protein conformation, flexibility and stability. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. W1, p. W350–W355, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718330/. Acesso em: 20 maio 2026.

SANTIAGO, G. T. P. *et al.* Changes in Cortisol but Not in Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulate the Association Between Sleep Disturbances and Major Depression. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, abr. 2020. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.00044. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410966/. Acesso em: 6 maio 2026.

SCHRÖDINGER, L. L. C. **The PyMOL molecular graphics system, version 2.0**. New York: Schrödinger, 2020. Disponível em: https://www.pymol.org/. Acesso em: 20 maio 2026.

SHAN, M. A.; KHAN, M. U.; ISHTIAQ, W.; REHMAN, R.; KHAN, S.; JAVED, M. A.; ALI, Q. *In silico* analysis of the Val66Met mutation in BDNF protein: implications for psychological stress. **AMB Express**, v. 14, n. 1, p. 11, 2024. DOI: 10.1186/s13568-024-01664-w. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38252222/. Acesso em: 6 maio 2026.

WANG, M. Sleep improvement is associated with the antidepressant efficacy of repeated-dose ketamine and serum BDNF levels: a post-hoc analysis. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 2, p. 594–603, abr. 2021. DOI: 10.1007/s43440-020-00203-1. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s43440-020-00203-1. Acesso em: 6 maio 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.