

POTENCIAL ATIVIDADE CICATRIZANTE DE COMPOSTOS DA *ANADENANTHERA COLUBRINA* COM ÊNFASE EM ESTRATÉGIAS DE ATIVAÇÃO DA VIA WNT/B-CATENINA: ESTUDO *IN SILICO*

POTENTIAL HEALING ACTIVITY OF COMPOUNDS FROM *ANADENANTHERA COLUBRINA* WITH EMPHASIS ON STRATEGIES FOR ACTIVATING THE WNT/B-CATENIN PATHWAY: *IN SILICO* STUDY

Informações dos autores:

Luciano Fábio Oliveira Magalhães Filho 

luciano.fabio@upe.br

Universidade de Pernambuco, Garanhuns – PE, Brasil

Joelmir Lucena Veiga da Silva 

joelmir.silva@fmo.education

Faculdade de Medicina de Olinda, Olinda – PE, Brasil

Maria Eduarda Beserra de Oliveira Menezes 

dra.eduardaoliveiram@gmail.com

Centro universitário- Uniesp - João Pessoa, PB

Pedro Henrique Sette de Souza 

pedro.souza@upe.br

Universidade de Pernambuco, Arcoverde – PE, Brasil

Ana Carolina de Carvalho Correia 

ana.correia@upe.br

Universidade de Pernambuco, Garanhuns – PE, Brasil

Contribuição dos autores:

MF, LFO - Contribuiu na investigação, metodologia e redação (rascunho original). **MEBOM, SPHS, CACC** – Contribuíram na conceituação, investigação, metodologia e redação (rascunho original). **SLV** – Contribuiu na revisão (final) e edição.

RESUMO

Introdução: A *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan é uma planta amplamente utilizada na medicina popular devido às suas propriedades medicinais relacionadas ao processo de cicatrização. Nesse sentido, a via de sinalização Wnt/ β -catenina é um alvo promissor para o tratamento de diversas doenças associadas à homeostase tecidual, incluindo a cicatrização de feridas. **Objetivo:** Este trabalho teve como

Indicação do autor para correspondência:

Nome Completo: Joelmir Lucena Veiga da Silva

Endereço: R. Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Bairro Novo, Olinda, Pernambuco - Brasil

E-mail: joelmir.silva@fmo.education

Recebido em: 27/09/2025

Aprovado em: 24/10/2025

objetivo realizar uma triagem virtual dos compostos da *Anadenanthera colubrina* com provável ação sobre a via Wnt/ β -catenina e realizar ancoragem molecular, a fim de identificar os possíveis sítios de ligação dos compostos.

Metodologia: Trata-se de um estudo experimental com abordagem *in silico*. Inicialmente, foi realizada uma triagem virtual por meio de levantamento bibliográfico nas plataformas PubMed, Scopus e ScienceDirect, com o objetivo de identificar os compostos da *Anadenanthera colubrina*. Em seguida, procedeu-se à coleta dos arquivos PDB por meio das plataformas PubChem e DrugBank. Para o preparo dos ligantes e proteínas, bem como para o processo de ancoragem molecular, foram utilizados os programas AutoDock e AutoDock Vina, respectivamente. **Resultados:** Os modelos com maior pontuação no NNScore 2.0 foram selecionados. Posteriormente, os sítios de ligação foram identificados com o programa Discovery Studio Visualizer. No total, foram identificados quatro compostos promissores: ácido 4-hidroxibenzóico, lupeol, apigenina e quercetina. Dentre eles, o lupeol demonstrou maior variação de energia de ligação com as proteínas da via de sinalização Wnt/ β -catenina. Os possíveis locais de sua ação são: inibição da GSK3 β , por meio do aminoácido Cys199; interrupção da interação Axina/ β -catenina no sítio Phe253; e inibição da CK1, por intermédio de ligações hidrofóbicas em Ile23, Ile31, Ala44, Met90, Leu93 e Leu143. **Conclusão:** Os dados *in silico* sugerem que o lupeol é o composto mais ativo da *Anadenanthera colubrina* na via de sinalização Wnt/ β -catenina, com possíveis mecanismos de ação sobre suas proteínas.

Palavras-chave: *Anadenanthera colubrina*; Wnt/ β -catenina; lupeol; modelagem molecular.

ABSTRACT

Introduction: *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan is a plant widely used in folk medicine due to its medicinal properties related to the healing process. In this context, the Wnt/ β -catenin signaling pathway is a promising target for the treatment of various diseases associated with tissue homeostasis, including wound healing. **Objective:** This study aimed to perform a virtual screening of the compounds from *Anadenanthera colubrina* with potential activity on the Wnt/ β -catenin signaling pathway and to carry out molecular docking in order to identify possible binding sites of these compounds. **Methodology:** This is an experimental study with an *in silico* approach. Initially, a virtual screening was performed through a literature search on the PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases to identify the compounds of *Anadenanthera colubrina*. Subsequently, PDB files were collected from the PubChem and DrugBank platforms. The AutoDock and AutoDock Vina programs were used for ligand and protein preparation as well as for molecular docking, respectively. **Results:** The models with the highest NNScore 2.0 scores were selected. The binding sites were then identified using Discovery Studio Visualizer. A total of four promising compounds were identified: 4-hydroxybenzoic acid, lupeol, apigenin, and quercetin. Among them, lupeol showed the greatest variation in binding energy with the proteins of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. The possible sites of its action are: inhibition of GSK3 β through the amino acid Cys199; disruption of the Axin/ β -catenin interaction at the Phe253 site; and inhibition of CK1 through hydrophobic bonds with Ile23, Ile31, Ala44, Met90, Leu93, and Leu143. **Conclusion:** *In silico* data suggest that lupeol is the most active compound from *Anadenanthera colubrina* in the Wnt/ β -catenin signaling pathway, with possible mechanisms of action involving its key proteins.

Keywords: *Anadenanthera colubrina*; Wnt/ β -catenin; lupeol; molecular modeling.

1 INTRODUÇÃO

O processo de reparo tecidual é uma sequência regulada e intrincada de fenômenos bioquímicos e celulares, cuidadosamente orquestrados para restaurar a integridade da pele (Hajialyani *et al.*, 2018). Após uma lesão tecidual, a pele deve ser prontamente restaurada a fim de manter suas funções. Nesse processo, células sanguíneas mononucleares periféricas, células residentes da pele, matriz extracelular, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e moléculas regulatórias participam ativamente do reparo tecidual (Cañedo-Dorantes; Cañedo-Ayala, 2019).

O reparo ocorre em três fases sobrepostas: inflamação, proliferação e remodelamento. A fase proliferativa caracteriza-se, por exemplo, pela angiogênese, deposição de colágeno e formação do tecido de

granulação (Nayak; Sandiford; Maxwell, 2009).

As plantas medicinais podem atuar como agentes cicatrizantes devido à variedade de constituintes — alcaloides, óleos essenciais, flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas, ácidos graxos e compostos fenólicos — potencialmente capazes de melhorar o processo de cicatrização. Além disso, o baixo custo, a disponibilidade e os menores efeitos colaterais são vantagens adicionais dos fitoterápicos (Bahramsoltani; Farzaei; Rahimi, 2014).

A *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan, popularmente conhecida como angico, é uma árvore da subfamília Mimosoideae, nativa do bioma Caatinga, encontrada nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil (Pessoa *et al.*, 2012). Devido às suas propriedades medicinais, é amplamente utilizada na medicina popular por comunidades rurais (Monteiro *et al.*, 2006).

No contexto do reparo tecidual, o extrato hidroalcoólico da casca e entrecasca do angico demonstrou, em experimentos *in vivo*, a capacidade de acelerar a neoangiogênese, com aumento da expressão do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) em feridas cutâneas de ratos (Pessoa *et al.*, 2012). Essa maior expressão de VEGF foi observada no sétimo e no décimo quarto dia de aplicação do extrato, correspondendo à fase proliferativa do processo de reparação tecidual (Gonzalez *et al.*, 2016).

Por outro lado, a via de sinalização Wnt/ β -catenina é um alvo atrativo para o tratamento de doenças relacionadas à homeostase tecidual, incluindo a cicatrização. Foram identificados diversos genes-alvo dessa via, como *Colágeno I*, *Colágeno III*, *VEGF* e *Fibronectina*. Assim, a regulação adequada da via Wnt/ β -catenina é essencial para a regeneração completa da pele, estimulando o desenvolvimento de agentes cicatrizantes que a ativem (Choi; Yoon; Choi, 2022; Gumedé; Abrahamse; Houreld, 2024; Pandey *et al.*, 2025).

Durante a fase proliferativa do reparo tecidual, a atividade da via Wnt/ β -catenina está significativamente aumentada nas células mesenquimais (Choi; Yoon; Choi, 2022). Um estudo recente demonstrou que a administração de açaí promove cicatrização de feridas por meio dessa via (Interdonato *et al.*, 2023). Assim, torna-se relevante investigar a relação entre a via Wnt/ β -catenina e os compostos da *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan, considerando sua associação com a fase proliferativa do reparo tecidual.

Os estudos *in silico* permitem compreender as interações moleculares envolvidas nesses processos, simulando propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas por meio da ancoragem molecular. Experimentos anteriores com compostos naturais, como *Celastrus paniculatus* e *Trianthema portulacastrum*, avaliaram possíveis interações com os alvos da via Wnt/ β -catenina no reparo tecidual, reforçando a importância dessa investigação (Harish *et al.*, 2008; Yadav; Yadav; Verma, 2021).

O presente estudo teve como objetivo determinar o potencial cicatrizante *in silico* de compostos da *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan com provável ação sobre a via Wnt/ β -catenina.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental com abordagem *in silico*. As etapas da pesquisa foram desenvolvidas nas dependências da Universidade de Pernambuco – Campus Garanhuns. Por não envolver seres humanos nem animais, o projeto dispensa apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

Inicialmente, para verificar quais compostos da *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan poderiam apresentar atividade frente à via Wnt/ β -catenina, foi realizada uma triagem virtual (*screening*), dividida em três etapas: levantamento dos compostos da planta, recuperação dos compostos e proteínas em bibliotecas públicas, e ancoragem (*docking*) molecular.

As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases PubMed, Scopus e ScienceDirect, utilizando a

estratégia: (“*Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan” OR “*Anadenanthera colubrina*” OR “Angico”) AND (“Compound” OR “Compounds”).

Os compostos identificados e as proteínas da via Wnt/ β -catenina foram obtidos nas bibliotecas NCBI (PubChem, RRID: SCR_004284) e DrugBank (Wishart *et al.*, 2018). Os arquivos da *A. colubrina* foram adquiridos em formato SMILES e convertidos, via Open Babel (RRID: SCR_014920), para o formato Protein Data Bank (PDB).

A etapa de ancoragem molecular foi dividida em duas fases interdependentes. Inicialmente, as estruturas enzimáticas e os compostos foram pré-processados para retirada de partes não codificadas, cadeias repetidas e cargas eletrostáticas. Utilizou-se o software AutoDock (RRID: SCR_012746) para remoção de cadeias duplicadas, adição de hidrogênios polares, atribuição de cargas e salvamento em formato PDBQT.

Os ligantes (compostos) também foram convertidos para PDBQT. O cálculo do espaço tridimensional de busca englobou toda a zona catalítica da molécula, com coordenadas x, y e z ajustadas conforme o tamanho da estrutura.

Em seguida, o processo de ancoragem molecular foi realizado no AutoDock Vina (RRID: SCR_011958). O resultado foi expresso como variação da energia de ligação (ΔG – kcal/mol), representando a interação proteína–composto. Por padrão, o AutoDock Vina gera nove variações conformacionais, com diferentes energias de ligação. Em todas as análises, foi utilizado grau de *exhaustiveness* igual a 8.

As conformações com maior pontuação foram selecionadas pelo NNScore 2.0, função de pontuação baseada em rede neural projetada para auxiliar na identificação computacional de ligantes (Durrant; McCammon, 2011). Os aminoácidos ligantes foram classificados quanto à hidrofobicidade, carga e polaridade. A identificação dos sítios de ligação dos compostos foi realizada com o programa Discovery Studio Visualizer.

3 RESULTADOS

A partir das buscas realizadas, foram encontrados sessenta trabalhos não duplicados nas três plataformas analisadas. Contudo, após leitura dos resumos, foram selecionados seis para compor esta análise (Tabela 01).

Tabela 1. Artigos selecionados para compro o levantamento de compostos oriundos da *Anadenanthera colubrina* (vell.) Brenan.

Artigo(s)	Método (s)	Composto(s)
Cunha Pereira <i>et al.</i> , 2020	Cromatografia a Gás acoplada a Espectrometria de Massas (GC-MS)	Propanal, Trans-2-hexenal, Butanal, Acetaldeído, 2-octenal, Nonanal, Trans-2-decenal, 2-propenal, 2,7-dimetil-oct-2,7-dienol, β -Citral, Nerol, Ácido Nerólico, 5-OH-dimetilriptamina, 5-metoxi-dimetilriptamina, Apigenina, Ácido 4-hidroxibenzóico, Lupeol
De Araújo <i>et al.</i> , 2019.	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	Ácido P-hidroxibenzóico, Quercetina, Hiperósido
De Araújo <i>et al.</i> , 2017	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	Ácido Gálico, Quercetina
De Sousa Araújo <i>et al.</i> , 2015	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	Hiperina
Gutierrez-Lugo <i>et al.</i> , 2004	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	Alnusenol, Lupenona, Lupeol, Ácido Betulínico, Alfa-Amirina, β - Amirina, β -sitosterol, Estigmasterol, Apigenina, Ácido 4-hidroxibenzóico, Ácido Cinâmico
Trentin <i>et al.</i> , 2013	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)	Proantocianidinas

Fonte: dos autores (2025)

Após esse levantamento, os compostos citados por pelo menos dois trabalhos foram selecionados para a etapa de recuperação na plataforma *DrugBank*. Foram selecionados os seguintes compostos: ácido 4-hidroxibenzóico; lupeol; apigenina; e quercetina.

Para a realização do processo de ancoragem, foram selecionadas as proteínas β -catenina (PDB DOI: 10.2210/pdb7AFW/pdb), Glicogênio Sintase Quinase 3 β (GSK3 β) (PDB DOI: 10.2210/pdb4ACC/pdb), Adenomatous Poliposis Coli (APC) (PDB DOI: 10.2210/pdb5Z8H/pdb), Axina (PDB DOI: 10.2210/pdb1DK8/pdb) e Caseína Quinase - 1 (CK1) (PDB DOI: 10.2210/pdb6GZD/pdb), as quais fazem parte da via de sinalização Wnt/ β -catenina. As coordenadas x, y, z referentes ao cálculo do espaço tridimensional de procura estão representados na Tabela 2.

Tabela 2. Coordenadas referentes ao cálculo do espaço tridimensional em cada proteína da via de sinalização Wnt/ β -catenina.

Proteínas	Center			Size		
	X	Y	Z	X	Y	Z
β -catenina	71	-33	24	50	40	54
GSK3 β	30	41	24	82	88	104
APC	0	7	106	40	78	90
Axina	0	30	40	64	72	68
CK1	0	-23	-10	60	60	60

Fonte: dos autores (2025)

A Tabela 3 apresenta os resultados do processo de ancoragem molecular, registrado como Variação da Energia de Ligação (ΔG – kcal/mol), entre cada composto da *Anadenanthera colubrina* (vell.) Brenan e

cada proteína da via Wnt/ β -catenina. Foram selecionados os modelos de com maior pontuação no NNScore 2.0.

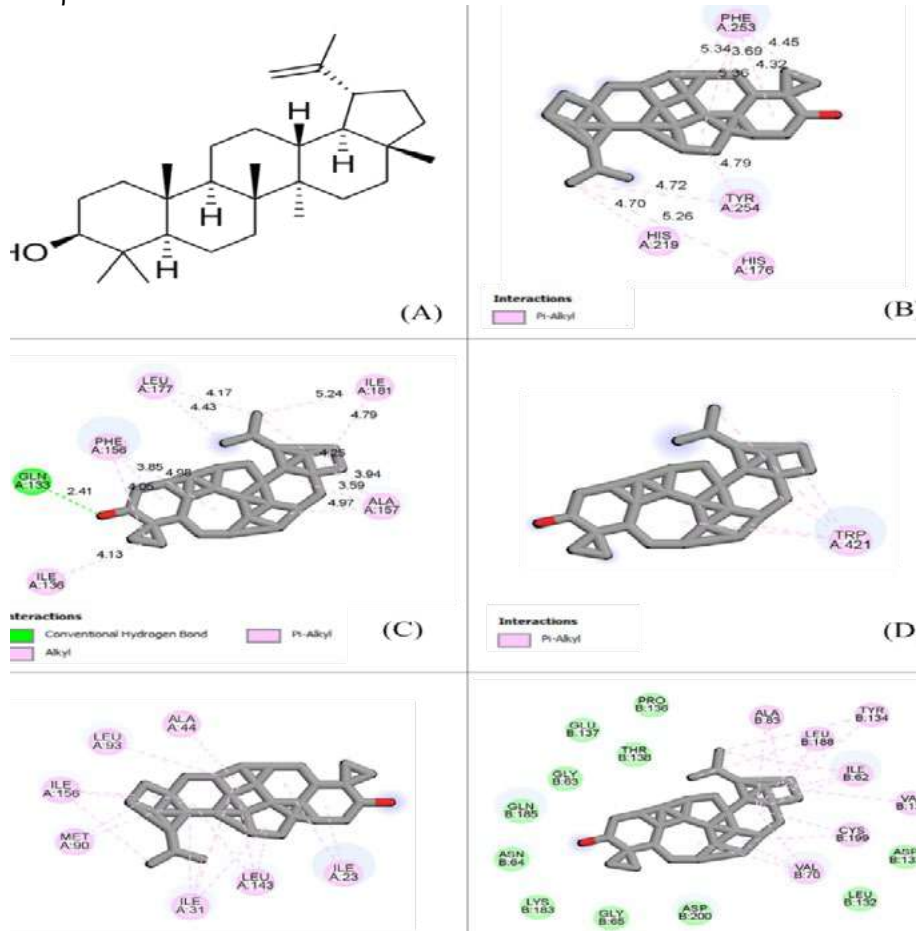
Tabela 3. Variação da Energia de Ligação (ΔG – kcal/mol) entre os compostos e as proteínas testadas.

Proteínas da Via de Sinalização "Wnt- β catenina"	Ácido 4-hidroxibenzoico	Quercetina	Lupeol	Apigenina
β -catenina	-4,5	-6,4	-8,1	-6,8
GSK3 β	-5,6	-8,7	-11,8	-8,5
APC	-4,5	-7,4	-9,6	-6,7
Axina	-4,2	-6,7	-11,1	-6,8
CK1	-4,6	-7,6	-10,8	-7,9

Fonte: dos autores (2025).

Após o cálculo da Variação da Energia de Ligação (ΔG), foi selecionado o composto com maior ΔG para visualização das interações do sítio de ligação. Nesse sentido, o composto Lupeol foi selecionado para esta análise. A Figura 1 e a Tabela 4 demonstram as interações entre os sítios ativos das proteínas β -catenina, GSK3 β , APC, Axina, CK1 e o lupeol.

Figura 1. Visualização dos sítios de ligação entre o Lupeol e as proteínas da via Wnt/ β -catenina.



Fonte: o autor (2023).

Legenda: Estrutura Lupeol (A); β -catenina (B); Axina (C); APC (D); CK1 (E); GSK3 β (F).

Tabela 4. Sítios de ligação entre o lupeol e as proteínas da via Wnt/ β -catenina.

Proteínas da Via de Sinalização "Wnt- β catenina"	Interações
β -catenina	Ligações Hidrofóbicas: Phe253 (A); His219 (A); His176 (A); Tyr254 (A).
GSK3 β	Ligações Hidrofóbicas: Val135 (A); Cys199 (A); Val70 (A); Leu188 (A); Ala83 (A); Tyr134 (A); Ile62 (A).
APC	Ligação Hidrofóbica: Trp421 (A).
Axina	Ponte de Hidrogênio: Gln133 (A). Ligações Hidrofóbicas: Phe156 (A); Ile136 (A); Ile181 (A); Ala157 (A); Leu177 (A).
CK1	Ligações Hidrofóbicas: Met90 (A); Ile156 (A); Leu93 (A); Ala44 (A); Leu143 (A); Ile23 (A); Ile31 (A).

Fonte: dos autores (2025)

4 DISCUSSÃO

Após o processo de ancoragem molecular, observou-se que o lupeol foi o composto que apresentou a maior variação de energia de ligação em todas as simulações realizadas (β -catenina, GSK3 β , APC, Axina e CK1). Essa maior interação entre o composto e as proteínas da via de sinalização Wnt/ β -catenina pôde ser visualizada, em especial, com as proteínas Glicogênio Sintase Quinase 3 β (GSK3 β) e Axina. No caso da Axina, a energia de ligação mais expressiva provavelmente ocorreu devido à presença de uma ligação por ponte de hidrogênio.

De acordo com Phukan *et al.* (2010), a GSK3 β apresenta três sítios de ligação principais: o sítio de Adenosina Trifosfato (ATP), composto pelos aminoácidos Leu132, Tyr134, Val135, Pro136 e Arg141; o sítio de ligação da Axina, formado por Lys85, Asp133, Val135, Lys183 e Asp200; e o sítio priming, composto por Arg180, Ser203, Lys205 e Val214. O sítio da Axina é o menor dos três e pode ser considerado uma extensão do sítio ativo de ligação de ATP.

Em busca de inibidores da GSK3 β , Lu *et al.* (2018) utilizaram o composto ZINC08441251, que apresentou supressão significativa da GSK3 β por meio de uma ligação por ponte de hidrogênio com o aminoácido Lys183, além de interações hidrofóbicas com os aminoácidos Cys199, Leu132, Leu188, Ile62 e Ala83. De modo semelhante, Ghazanfari *et al.* (2021) identificaram que o composto COB-187 (4-hydroxy-4-phenyl-3-(pyridin-4-ylmethyl) thiazolidine-2-thione) é um potente e seletivo inibidor da GSK3 β , cuja inibição ocorre também por meio do aminoácido Cys199.

Por outro lado, a β -catenina estabilizada transloca-se para o núcleo celular por um mecanismo ainda não completamente elucidado. No núcleo, a β -catenina substitui a proteína Groucho/transducin-like enhancer (TLE) na ligação com o Fator de Células T (TCF) e o Fator Potencializador Linfóide (LEF), promovendo, assim, a transcrição de seus genes-alvo (Bastakoty; Young, 2016). Graham *et al.* (2000) demonstraram que o TCF se liga à região hidrofóbica da β -catenina, representada pelos aminoácidos Phe253 e Phe293.

Estudos bioquímicos e estruturais também demonstraram que os aminoácidos Phe253 e Lys292 contribuem para a interação entre Axina e β -catenina (Graham *et al.*, 2000; Xing *et al.*, 2003). Nesse contexto, Gwak *et al.* (2012) identificaram que o composto SKL2001 atua como um novo agonista da via Wnt/ β -catenina, regulando positivamente a transcrição dependente de β -catenina e aumentando os níveis intracelulares dessa

proteína. A análise bioquímica revelou que o SKL2001 interrompeu a interação Axina/ β -catenina nos sítios Phe253 e Lys292 da β -catenina.

Diversos compostos naturais, como flavonoides e alcaloides, também demonstraram capacidade de modular a via Wnt/ β -catenina (Pandey *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2023; Gajos-Michniewicz *et al.*, 2024).

Em relação à Caseína Quinase 1 (CK1), Lee et al. (2019) demonstraram que o composto NCC007 inibiu as isoformas CK1 α e CK1 δ por meio de ligações hidrofóbicas com os resíduos Ile23, Ile31, Ala44, Met90, Leu93 e Leu143.

Dessa forma, há três principais hipóteses de atuação do lupeol:

1. Inibição da GSK3 β , por meio do sítio da Axina (Val135) e/ou do aminoácido Cys199;
2. Interrupção da interação Axina/ β -catenina, no sítio Phe253;
3. Inibição da CK1, por meio de ligações hidrofóbicas com os aminoácidos Ile23, Ile31, Ala44, Met90, Leu93 e Leu143 (Figura 2).

Não foram encontrados dados na literatura referentes a sítios de ligação envolvendo os aminoácidos Trp421 da APC e Gln133 da Axina.

Assim, o lupeol, composto oriundo da *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan, apresenta-se como um agente promissor no processo de reparo tecidual por meio da modulação da via de sinalização Wnt/ β -catenina. Entretanto, é necessário considerar algumas limitações. As três principais limitações associadas ao *docking* molecular são: a incapacidade de modelar com precisão o solvente, a entropia e a flexibilidade da molécula-alvo (Löhning *et al.*, 2017).

5 CONCLUSÃO

O estudo *in silico* sugere que o lupeol é o composto mais ativo da *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan na via de sinalização Wnt/ β -catenina. Os possíveis locais de sua ação são: inibição da GSK3 β , interrupção da interação Axina/ β -catenina e inibição da CK1. Considerando as limitações da metodologia utilizada, estudos experimentais *in vivo* devem ser realizados a fim de confirmar os possíveis efeitos do lupeol no processo de reparo tecidual, por meio da via de sinalização Wnt/ β -catenina.

REFERÊNCIAS

- BAHRAMSOLTANI, R.; FARZAEI, M. H.; RAHIMI, R. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. **Archives of Dermatological Research**, v. 306, n. 7, p. 601-617, 2014. DOI: 10.1007/s00403-014-1474-6.
- BASTAKOTY, D.; YOUNG, P. P. Wnt/ β -catenin pathway in tissue injury: roles in pathology and therapeutic opportunities for regeneration. **The FASEB Journal**, v. 30, n. 10, p. 3271–3284, 2016. DOI: 10.1096/fj.201600728R.
- CAÑEDO-DORANTES, L.; CAÑEDO-AYALA, M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. **International Journal of Inflammation**, 2019. DOI: 10.1155/2019/3706315.
- CHOI, S.; YOON, M.; CHOI, K.-Y. Approaches for regenerative healing of cutaneous wound with an emphasis on strategies activating the Wnt/ β -catenin pathway. **Advances in Wound Care**, v. 11, n. 2, p. 70–86, 2022. DOI: 10.1089/wound.2020.1284.

- CUNHA PEREIRA, R. *et al.* Toxicity of botanical extracts and their main constituents on the bees *Partamona helleri* and *Apis mellifera*. **Ecotoxicology**, v. 29, p. 246–257, 2020. DOI: 10.1007/s10646-020-02167-7.
- DE ARAÚJO, D. R. C. *et al.* Effects of rainfall on the antimicrobial activity and secondary metabolites contents of leaves and fruits of *Anadenanthera colubrina* from Caatinga area. **Pharmacognosy Journal**, v. 9, n. 4, 2017. DOI: 10.5530/pj.2017.4.73.
- DE ARAÚJO, D. R. C. *et al.* Bioguided purification of active compounds from leaves of *Anadenanthera colubrina* var. *cebil* (Griseb.) **Altschul. Biomolecules**, v. 9, n. 10, p. 590, 2019. DOI: 10.3390/biom9100590.
- DE SOUSA ARAÚJO, T. A. *et al.* Does rainfall affect the antioxidant capacity and production of phenolic compounds of an important medicinal species? *Industrial Crops and Products*, v. 76, p. 550-556, 2015. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.07.008.
- DURRANT, J. D.; MCCAMMON, J. A. NNScore 2.0: a neural-network receptor–ligand scoring function. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 11, p. 2897-2903, 2011. DOI: 10.1021/ci2003889.
- GAJOS-MICHNIEWICZ, A.; CZYZ, M. Therapeutic potential of natural compounds to modulate WNT/ β -catenin signaling in cancer: current state of art and challenges. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, p. 12804, 2024. DOI: 10.3390/ijms252312804.
- GHAZANFARI, D. *et al.* A novel GSK-3 inhibitor binds to GSK-3 β via a reversible, time and Cys-199-dependent mechanism. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 40, p. 116179, 2021. DOI: 10.1016/j.bmc.2021.116179.
- GONZALEZ, A. C. O. *et al.* Wound healing: a literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2016. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164741.
- GUMEDE, D. B. *et al.* Targeting Wnt/ β -catenin signaling and its interplay with TGF- β and Notch signaling pathways for the treatment of chronic wounds. **Cell Communication and Signaling**, v. 22, n. 244, 2024. DOI: 10.1186/s12964-024-01623-9.
- GUTIERREZ-LUGO, M.-T. *et al.* Lipxygenase inhibition by anadanthoflavone, a new flavonoid from the aerial parts of *Anadenanthera colubrina*. **Planta Medica**, v. 70, n. 3, p. 263-265, 2004. DOI: 10.1055/s-2004-818920.
- GRAHAM, T. A. *et al.* Crystal structure of a β -catenin/Tcf complex. **Cell**, v. 103, n. 6, p. 885-896, 2000. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00192-6.
- GWAK, J. *et al.* Small molecule-based disruption of the Axin/ β -catenin protein complex regulates mesenchymal stem cell differentiation. **Cell Research**, v. 22, n. 1, p. 237-247, 2012. DOI: 10.1038/cr.2011.127.
- HAJIALYANI, M. *et al.* Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. **International Journal of Nanomedicine**, 2018. DOI: 10.2147/IJN.S174072.
- HARISH, B. G. *et al.* **Wound healing activity and docking of glycogen-synthase-kinase-3-beta-protein with isolated triterpenoid lupeol in rats.** *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2008. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.11.017.
- INTERDONATO, L. *et al.* Açai berry administration promotes wound healing through Wnt/ β -catenin pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 834, 2023. DOI: 10.3390/ijms24010834.
- LEE, J. W. *et al.* Chemical control of mammalian circadian behavior through dual inhibition of casein kinase I α

and δ . **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 4, p. 1989-1998, 2019. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01541.

LOHNING, A. *et al.* A practical guide to molecular docking and homology modelling for medicinal chemists. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 18, p. 2023-2040, 2017. DOI: 10.2174/1568026617666170130110827.

LU, K. *et al.* Identification of two potential glycogen synthase kinase 3 β inhibitors for the treatment of osteosarcoma. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, v. 50, n. 5, p. 456-464, 2018. DOI: 10.1093/abbs/gmy033.

MONTEIRO, J. M. *et al.* Use and traditional management of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan in the semi-arid region of northeastern Brazil. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, 2006. DOI: 10.1186/1746-4269-2-6.

NAIKA, H. R. *et al.* Molecular docking and dynamic studies of bioactive compounds from *Naravelia zeylanica* (L.) DC against glycogen synthase kinase-3 β protein. **Journal of Taibah University for Science**, 2015. DOI: 10.1016/j.jtusci.2014.04.009.

NAYAK, B. S.; SANDIFORD, S.; MAXWELL, A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2009. DOI: 10.1093/ecam/nen065.

PANDEY, P. *et al.* Targeting Wnt/ β -catenin pathway by flavonoids: implication for cancer therapeutics. **Nutrients**, v. 15, n. 2088, 2023. DOI: 10.3390/nu15092088.

PANDEY, S. *et al.* Molecular insights into diabetic wound healing: focus on Wnt/ β -catenin and MAPK/ERK signaling pathways. **Cytokine**, v. 191, n. 156957, 2025. DOI: 10.1016/j.cyto.2025.156957.

PESSOA, W. S. *et al.* Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, 2012. DOI: 10.1590/S0102-86502012001000001.

PHUKAN, S. *et al.* GSK3 β : role in therapeutic landscape and development of modulators. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 1, p. 1-19, 2010. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00724.x.

TRENTIN, D. S. *et al.* Tannins possessing bacteriostatic effect impair *Pseudomonas aeruginosa* adhesion and biofilm formation. **PloS One**, v. 8, n. 6, p. 66257, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0066257.

WISHART, D. S. *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. D1, p. D1074-D1082, 2018. DOI: 10.1093/nar/gkx1037.

WU, X. L. *et al.* Wnt/ β -catenin signalling pathway in breast cancer cells and its effect on reversing tumour drug resistance by alkaloids extracted from traditional Chinese medicine. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 25, e21, 2023. DOI: 10.1017/erm.2023.16.

XING, Y. *et al.* Crystal structure of a β -catenin/Axin complex suggests a mechanism for the β -catenin destruction complex. **Genes & Development**, v. 17, n. 22, p. 2753-2764, 2003. DOI: 10.1101/gad.1142603.

YADAV, E.; YADAV, P.; VERMA, A. **In silico study of *Trianthema portulacastrum* embedded iron oxide nanoparticles on glycogen synthase kinase-3 β : a possible contributor to its enhanced in vivo wound healing potential.** *Frontiers in Pharmacology*, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.612357.