УДК 577.112:581.192:616.379-008.64:004.94
DOI https://doi.org/10.32782/health-2026.2.2

Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

НУТРИЦЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПЕПТИДІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ: *IN SILICO* АНАЛІЗ ТА БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ДІЇ

Кирилів Марія Володимирівна,
кандидат біологічних наук,
доцент закладу вищої освіти кафедри загальної хімії
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0001-5251-5637

Бекус Ірина Романівна,
кандидат біологічних наук,
доцент закладу вищої освіти кафедри загальної хімії
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0002-7164-8977

Криницька Інна Яківна,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0002-0398-8937

Актуальність. *Тривале застосування пероральних цукрознижувальних засобів при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу часто обмежується побічними ефектами, тому дослідження харчових біоактивних пептидів рослинного походження, здатних модулювати ключові молекулярні мішені патології, є перспективним та своєчасним.*

Метою *статті є узагальнення сучасних даних щодо харчових пептидів рослинного походження як потенційних антидіабетичних агентів, із акцентом на застосуванні in silico методів для прогнозування їхньої біологічної активності та аналізі біохімічних механізмів дії, що визначають їхній нутрицевтичний потенціал.*

Методи. *Для реалізації цієї мети було проведено критичний аналіз і узагальнення наукових публікацій у наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect та Google Scholar із використанням бібліосемантичного, аналітичного та порівняльного методів.*

Результати. *Встановлено, що рослинні білки є перспективним джерелом біоактивних пептидів із антидіабетичними властивостями, що реалізують гіпоглікемічний ефект через інгібування α-амілази, α-глюкозидази та модифікацію інсулінових сигнальних шляхів. Найбільш перспективними джерелами антидіабетичних пептидів є білки кіноа, сої, сача інчі, гороху, а також водорості та мікроводорості. Сучасні in silico підходи значно прискорюють пошук перспективних пептидів, дозволяють оцінити їхню спорідненість до молекулярних мішеней та зменшують витрати на ранніх етапах досліджень. Напівмаксимальна інгібувальна концентрація (IC_{50}) є універсальним кількісним показником порівняння інгібіторної активності пептидів. Водночас методи визначення IC_{50} та одиниці вимірювання потребують уніфікації та стандартизації.*

Висновки. *Аналіз літературних джерел показав перспективність використання біоактивних пептидів рослинного походження як нутрицевтичних компонентів у складі функціональних харчових продуктів для профілактики та допоміжної корекції метаболічних порушень при ЦД 2-го типу.*

Ключові слова: *цукровий діабет 2 типу, рослинні харчові білки, біоактивні пептиди, ферментативний гідроліз, in silico, молекулярний докінг, DPP-4, α-амілаза, α-глюкозидаза, функціональні харчові продукти.*

Mariia Kyryliv, Iryna Bekus, Inna Krynytska. Nutraceutical Potential of Plant-Derived Peptides: In Silico Analysis and Biochemical Mechanisms of Antidiabetic Activity

Background. *Long-term use of oral hypoglycemic agents in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is often limited by adverse effects, making the investigation of dietary bioactive peptides of plant origin, capable of modulating key molecular targets of the pathology, both promising and timely.*

Objective. *To synthesize current evidence on plant-derived peptides as potential antidiabetic agents, with emphasis on the application of in silico methods for predicting their biological activity and analyzing biochemical mechanisms underlying their nutraceutical potential.*

Methods. *To achieve this objective, a critical review and synthesis of scientific publications indexed in PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and Google Scholar was conducted using bibliosemantic, analytical, and comparative approaches.*

Results. *Plant proteins were identified as promising sources of bioactive peptides with antidiabetic properties, exerting hypoglycemic effects through inhibition of α-amylase, α-glucosidase, and modulation of insulin signalling pathways. The most relevant sources include proteins from quinoa, soybean, sacha inchi, pea, as well as algae and microalgae. Modern in silico approaches substantially accelerate peptide discovery, enable assessment of their affinity to molecular targets, and reduce early-stage research costs. The half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) serves as a universal quantitative parameter for comparing peptide inhibitory activity; however, methodological unification and standardization of measurement units remain essential.*

Conclusions. *The literature analysis highlights the potential of plant-derived bioactive peptides as nutraceutical components in functional foods for prevention and adjunctive management of metabolic disorders in T2DM.*

Key words: *type 2 diabetes mellitus, plant dietary proteins, bioactive peptides, enzymatic hydrolysis, in silico, molecular docking, DPP-4, α-Amylase, α-glucosidase, functional foods.*

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є складним мультифакторіальним метаболічним захворюванням, що характеризується хронічною гіперглікемією внаслідок порушеної секреції інсуліну, інсулінорезистентністю або їх поєднанням. Через стрімке зростання поширеності, зумовлене малорухливим способом життя та змінами харчових звичок, ЦД є значним глобальним тягарем для системи охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2050 року кількість осіб із ЦД у світі може досягти близько 853 мільйонів, при цьому ЦД 2 типу складе майже 96% усіх випадків [1, 2]. Порушення гомеостазу глюкози асоціюється із системними метаболічними розладами, оксидативним стресом, хронічним низькоградієнтним запаленням та прогресуючим розвитком мікросудинних і макросудинних ускладнень, таких як нефропатія, нейропатія, ретинопатія та серцево-судинні захворювання [3]. Тому досягнення рівня глікемії, максимально наближеного до фізіологічного, розглядається як основна мета лікування ЦД 2 типу. Це може бути реалізовано шляхом застосування пероральних цукрознижувальних препаратів, що поділяються на п'ять основних категорій, кожна з яких характеризується унікальним механізмом дії: препарати, що підвищують секрецію інсуліну (сульфонілсечовина та глініди); препарати, що знижують абсорбцію глюкози у кишці (акарбоза); лікарські засоби класів тіазолідиндіонів та бігуанідів; препарати, що знижують реабсорбцію глюкози у нирках та, відповідно, її концентрацію в сечі (гліфлозини) та препарати, що діють на інкретинову систему (інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) та аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) [4]. Варто зазначити, що тривале застосування пероральних цукрознижувальних препаратів часто обмежується їх побічними ефектами, високою вартістю та низькою прихильністю пацієнтів до лікування [5]. Ці обмеження зумовили зростання інтересу науковців до альтернативних та комплементарних підходів лікування ЦД 2 типу, заснованих на використанні натуральних продуктів, а саме біоактивних сполук рослинного походження здатних впливати на молекулярні мішені захворювання [6, 7]. Водночас, експериментальна ідентифікація біоактивних сполук рослинного походження є надзвичайно складним та ресурсомістким процесом, що зумовлено величезною кількістю потенційних кандидатів. У цьому контексті дедалі більшого поширення набувають *in silico* методи, зокрема молекулярний докінг, який забезпечує можливість швидкого первинного скринінгу сполук-кандидатів. Застосування *in silico* методів дозволяє прогнозувати характер їхньої взаємодії з молекулярними мішенями, оцінювати енергетичні параметри та спорідненість зв'язування, визначати ключові амінокислотні залишки активних центрів білків, а також здійснювати раціональний відбір найбільш перспективних сполук для подальшої експериментальної перевірки. Поєднання *in silico* аналізу з дослідженнями *in vitro* та *in vivo* створює ефективну платформу для прискореного відкриття та валідації нових біоактивних сполук із цукрознижувальною дією, що мають потенціал застосування у фармакології та нутрицевтиці [8–10]. Зокрема є дані, що сполуки отримані з рослинної сировини можуть бути ефективними інгібіторами DPP-4 – ключового регулятора інсулін-стимулюючих гормонів. Y. Yang та співавтори досліджували листя дерева *Moringa oleifera* та поєднали *in silico* методи та дослідження *in vitro* [10]. Після чотирьохетапного скринінгу, що включав відбір сполук із властивостями, подібними до лікарських, прогнозування фармакокінетичних характеристик за параметрами ADMET (абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція та токсичність), аналіз відповідності за допомогою теплової карти LibDock та молекулярний докінг CDOCKER, було ідентифіковано три компоненти *Moringa oleifera* як потенційні інгібітори DPP-4 та проаналізовано

їхні режими докінгу. Верифікація активності *in vitro* показала, що всі три компоненти мали певну інгібувальну дію щодо DPP-4, причому О-етил-4-[(α-L-рамнозилокси)-бензил] карбамат продемонстрував найвищу активність. З іншого боку, найбільшу увагу дослідників привертають саме біоактивні пептиди рослинного походження, які утворюються під час ферментативного гідролізу, ферментації або травлення харчових білків та мають цукрознижувальні властивості. Завдяки тривалому гіпоглікемічному ефекту та низькій частоті побічних реакцій, такі пептиди дедалі більше визнаються перспективними кандидатами для розробки функціональних харчових продуктів, спрямованих на корекцію метаболічних порушень при ЦД [11–16].

Метою роботи є узагальнення сучасних даних щодо харчових пептидів рослинного походження як потенційних антидіабетичних агентів, із акцентом на застосуванні *in silico* методів для прогнозування їхньої біологічної активності та аналізі біохімічних механізмів дії, що визначають їхній нутрицевтичний потенціал.

Матеріали та методи дослідження. Для підготовки оглядової статті проведено пошук, аналіз та узагальнення наукових публікацій, присвячених біоактивним пептидам рослинного походження із антидіабетичними властивостями, їхнім механізмам дії, джерелам одержання та сучасним *in silico*-підходам до пошуку й оцінки їхньої біологічної активності та безпечності. Пошук літератури здійснювали в міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect та Google Scholar. До аналізу включали переважно оригінальні наукові дослідження та оглядові статті, опубліковані у 2021–2026 роках, а також окремі більш ранні праці, що мають фундаментальне значення для висвітлення механізмів антидіабетичної дії біоактивних пептидів. Під час пошуку використовували ключові слова: bioactive plant peptides, antidiabetic peptides, food-derived peptides, nutraceuticals, DPP-4 inhibitory peptides, α-glucosidase, α-amylase, molecular docking, molecular dynamics, virtual screening та in silico. Для опрацювання літературних джерел застосовано бібліосемантичний, порівняльний, аналітичний методи, а також контент-аналіз, систематизацію й узагальнення наукових даних.

Основна частина. Рослини є багатим джерелом антидіабетичних сполук, таких як флавоноїди, алкалоїди, фенольні сполуки, таніни, тощо, які підвищують ефективність функціонування тканин підшлункової залози шляхом стимуляції секреції інсуліну або зниження кишкової абсорбції глюкози. Доведено, що низка рослинних екстрактів модулює метаболічні шляхи, зокрема гліколіз, глюконеогенез, цикл Кребса, синтез і розщеплення глікогену, синтез та секрецію інсуліну, синтез холестерину, а також процеси метаболізму та абсорбції вуглеводів [6]. Сучасний пошук біоактивних пептидів рослинного походження дедалі частіше ґрунтується на поєднанні традиційних методів із сучасними біоінформатичними підходами. Згідно дослідження M. Hajfathalian та співавторів, перспективним є власне інтегрований підхід до одержання пептидів, що поєднує ферментативний та віртуальний гідроліз білків, біоінформатичний аналіз, молекулярний докінг і експериментальну валідацію [11]. Така стратегія прискорює відбір біоактивних пептидів, оптимізує витрати та дозволяє ще до лабораторних досліджень оцінити їхню ефективність і спорідненість до ключових ферментів, відкриваючи можливості створення нових нутрицевтиків і функціональних продуктів для профілактики та корекції метаболічних порушень при ЦД 2 типу.

Молекулярний докінг застосовують для моделювання просторової орієнтації пептиду в активному центрі ферменту, аналізу міжмолекулярних взаємодій та прогнозування афінності ліганда. Основним показником є енергія зв'язування (ккал/моль), де більш негативні значення свідчать про вищу стабільність комплексу. Оскільки цей критерій не є достатнім, результати оцінюють комплексно, враховуючи локалізацію пептиду та взаємодію з каталітичними амінокислотами, а також утворення водневих, гідрофобних, електростатичних і π-взаємодій. Для підтвердження стабільності комплексу докінг поєднують із молекулярною динамікою, аналізуючи показники середньоквадратичного відхилення, середньоквадратичної флуктуації та радіус гірації. Комплексний розгляд цих параметрів забезпечує більш об'єктивну оцінку ефективності антидіабетичних пептидів і підвищує достовірність результатів *in silico* скринінгу [12, 13].

Напівмаксимальна інгібувальна концентрація (IC_{50}) є ключовим експериментальним показником ефективності антидіабетичних пептидів, що відображає концентрацію, необхідну для пригнічення 50% активності ферменту-мішені (DPP-4, α-глюкозидаза, α-амілаза). Завдяки універсальності IC_{50} використовується як стандартизований критерій порівняння інгібіторної потужності незалежно від походження та амінокислотної послідовності пептидів. Менші значення свідчать про вищу активність, що робить IC_{50} важливим для первинного

відбору кандидатів. Коректність порівняння потребує уніфікації одиниць вимірювання та врахування експериментальних умов. Показник також застосовують для вибору концентрацій у клітинних дослідженнях та інтерпретації результатів молекулярного докінгу й молекулярної динаміки [17, 18].

Рослинні білки є важливим джерелом біоактивних пептидів із протидіабетичним потенціалом, які здебільшого реалізують гіпоглікемічний ефект через пригнічення α-амілази, α-глюкозидази та DPP-4, а також шляхом модуляції сигнальних шляхів, пов'язаних із чутливістю до інсуліну. Одним із найбільш перспективних джерел антидіабетичних пептидів є білки кіноа (*Chenopodium quinoa Willd*). H. Zhou та співавтори встановили, що пепсиновий гідролізат білків кіноа характеризується найвищою α-амілазо-інгібувальною активністю, причому найбільш активною була фракція пептидів із молекулярною масою менше 1 кДа [19]. За допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією було ідентифіковано шість пептидів, серед яких найвищу активність продемонстрував пептид MMFPH. Молекулярний докінг показав, що MMFPH формує стабільний комплекс з α-амілазою завдяки водневим зв'язкам, гідрофобним і ван-дер-ваальсовим взаємодіям, блокуючи доступ субстрату до каталітичного центру ферменту. Дослідження кінетики зв'язування також підтвердило високу афінність пептиду до ферменту, що свідчить про перспективність його використання як природного інгібітора α-амілази.

Високу ефективність використання *in silico* методів для пошуку антидіабетичних пептидів продемонстрували D. X. Dang та співавтори, які здійснили багаторівневий віртуальний скринінг пептидів із хмелю японського (Humulus scandens) [20]. Із 2499 пептидів після послідовного відбору за допомогою PeptideRanker, ADMET-аналізу та молекулярного докінгу було виділено трипептид YPW, що проявив найвищу спорідненість одночасно до α-амілази та α-глюкозидази. *In silico* аналіз із використанням CDOCKER виявив значення енергії зв’язування −73,1 ккал/моль для α-амілази та −72,0 ккал/моль для α-глюкозидази, що перевищувало ефективність контрольного препарату акарбози. Молекулярний докінг і моделювання молекулярної динаміки показали, що YPW формує стабільні комплекси з обома ферментами за рахунок водневих, гідрофобних та електростатичних взаємодій, що підтверджує його потенціал як природного подвійного інгібітора ферментів травлення вуглеводів.

Подібний мультитаргетний механізм дії виявлено і для соєвих пептидів. F. F. Ajayi та співавтори показали, що гідролізати білків зелених соєвих бобів характеризуються вищою антидіабетичною активністю порівняно зі зрілими [21]. Найбільш активний гідролізат інгібував α-амілазу (IC_{50} 26,57 мкг/мл) та DPP-4 (IC_{50} 29,26 мкг/мл). Рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією дозволила ідентифікувати 43 біоактивні пептиди, серед яких найкращі результати молекулярного докінгу продемонстрував пептид SFFFPFELPRE, який формував стабільні комплекси з активними центрами обох ферментів. Отримані результати свідчать про перспективність соєвих пептидів як мультитаргетних нутрицевтиків для контролю постпрандіальної глікемії.

Щодо біоактивних пептидів, здатних інгібувати активність DPP-4, то є дані, що їх перспективним джерелом є білки люпину вузьколистого (*Lupinus angustifolius L.*), що належить до культивованих видів роду Lupinus L та є цінною високобілковою культурою, насіння якої містить 30–40% білка. У дослідженні J.G. Arámburo-Gálvez та співавт. застосовано *in silico* гідроліз із використанням різних ферментів для прогнозування утворення біоактивних пептидів люпину вузьколистого [22]. Серед ідентифікованих дослідниками 4813 пептидів 2062 продемонстрували інгібувальну активність щодо DPP-4. Фіцин, бромелайн та папаїн були найбільшими джерелами інгібіторних пептидів DPP-4 (556, 544 та 596 відповідно). Біоактивні пептиди люпину утворювали стабільні комплекси з активними центрами DPP-4 (–5,4 до –7,6 ккал/моль). Найбільшу кількість біодоступних пептидів (n=459), з яких 412 мали інгібувальну активність щодо DPP-4, було отримано саме при гідролізі білка папаїну.

Крім того, перспективним джерелом DPP-4-інгібувальних пептидів є сача інчі (Plukenetia volubilis). R. Chirinos та співавтори після ферментативного гідролізу ідентифікували вісім нових біоактивних пептидів, серед яких найвищу активність проявив пептид NWPF, який продемонстрував виражене інгібування DPP-IV з IC_{50} 0,64 мг/мл [23]. Молекулярний докінг підтвердив його високу спорідненість до активного центру ферменту (енергія зв’язування −8,8 ккал/моль) із взаємодією з ключовими амінокислотними залишками Arg125, Glu205, Glu206, Ser630 та Tyr662. Проведений ADMET-аналіз, який дозволяє оцінити абсорбцію, розподіл, метаболізм, екскрецію та токсичність потенційних лікарських засобів, засвідчив сприятливі фармакокінетичні характеристики та відсутність прогнозованої токсичності, що додатково підтверджує перспективність цього пептиду як нутрицевтичного компонента.

Окрім інгібування ферментів травлення вуглеводів, окремі рослинні пептиди здатні впливати на сигнальні шляхи, що регулюють чутливість тканин до інсуліну. Зокрема, шляхом молекулярного докінгу на основі активації кальцій чутливого рецептора (CaSR) у гідролізаті білків гороху було ідентифіковано три пептиди (RFY, FEPF та FLFK), що стимулюють секрецію GLP-1 – ключового гормону, який секретується ентероендокринними клітинами L типу та відіграє вирішальну роль у підтриманні гомеостазу глюкози, індукуючи секрецію інсуліну [24]. Особливо важливим є те, що пептиди FEPF та FLFK продемонстрували високу стабільність у процесі травлення. Результати молекулярного докінгу засвідчили, що енергія зв'язування між пептидами та CaSR має негативну кореляцію з їхньою здатністю стимулювати секрецію GLP-1.

Окрему групу природних джерел біоактивних пептидів становлять водорості та мікроводорості. R. Kurniawan та співавтори встановили, що пептид FDGIP**,** виділений із каулерпа лентиліфера (відомого як морський виноград, Caulerpa lentillifera), характеризується високою спорідненістю до кількох молекулярних мішеней ЦД 2 типу, включаючи мітоген-активовану протеїнкіназу 8 (MAPK8/JNK1) (−8,8 ккал/моль), коактиватор-1α рецептора, що активується проліфератором пероксисом γ (PPARGC1A) (−8,3 ккал/моль), та карнітинпальмітоїлтрансферазу 1 (CPT-1) (−9,6 ккал/моль) [15]. Крім того, пептид ефективно інгібував α-амілазу та α-глюкозидазу (IC_{50} 60,4 та 57,9 мкг/мл відповідно), а молекулярна динаміка підтвердила стабільність комплексу з JNK1. Подібні результати отримали Z. Zhu та співавтори, які за допомогою молекулярного докінгу ідентифікували чотири антидіабетичні пептиди з фікобіліпротеїнів спіруліни (Spirulina) [25]. Найкращу спорідненість до DPP-4 продемонстрував пептид VF-6 (енергія зв'язування − 9,4 ккал/моль), тоді як пептид GR-5 характеризувався найвищою α-глюкозидазоінгібувальною активністю (IC_{50}=0,1148 мг/мл), перевищуючи ефективність акарбози.

Отже, результати сучасних досліджень свідчать, що рослинні білки є перспективним джерелом біоактивних пептидів із антидіабетичними властивостями, що реалізують гіпоглікемічний ефект через інгібування α-амілази, α-глюкозидази, DPP-4 та модифікацію інсулінових сигнальних шляхів. Найбільш перспективними джерелами антидіабетичних пептидів є білки кіноа, люпину, сої, сача інчі, гороху, а також водорості та мікроводорості (спіруліна, каулерпа). Сучасні *in silico* підходи значно прискорюють пошук перспективних пептидів, дозволяють оцінити їхню спорідненість до молекулярних мішеней (DPP-4, α-амілаза, α-глюкозидаза, GLP-1) та зменшують витрати на ранніх етапах досліджень. Універсальним кількісним показником порівняння інгібіторної активності пептидів є IC_{50}. Водночас важливим завданням є уніфікація методів визначення IC_{50} та використання стандартизованих одиниць вимірювання для коректного порівняння інгібіторної активності пептидів різного походження. Подальші дослідження мають зосередитися на пошуку нових рослинних білків та альтернативних природних джерел (водорості, мікроводорості, бобові, зернові культури), здатних продукувати біоактивні пептиди з антидіабетичним потенціалом та глибше розкриття біохімічних механізмів дії пептидів, включно з їхнім впливом на інсулінові сигнальні каскади, експресію генів та регуляцію метаболізму глюкози. Крім того, необхідні поглиблені дослідження фармакокінетичних характеристик (ADMET-аналіз), біодоступності та токсикологічної безпечності пептидів для підтвердження їхньої придатності як нутрицевтичних компонентів. Інтеграція хімії, біоінформатики, експериментальної біохімії та нутрицевтики відкриє шлях до створення нових ефективних антидіабетичних засобів природного походження.

Висновки. Отримані результати підтверджують перспективність використання біоактивних пептидів рослинного походження як нутрицевтичних компонентів у складі функціональних харчових продуктів для профілактики та допоміжної корекції метаболічних порушень при цукровому діабеті 2 типу. Подальші дослідження мають зосередитися на інтеграції біоінформатики, хімії, експериментальної біохімії та нутрицевтики, що відкриє шлях до створення нових ефективних антидіабетичних засобів природного походження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ziyanok-Demirtas S., Serin I. *Gymnema sylvestre* as a Multi-Target Antidiabetic Agent: Mechanistic Insights and Metabolic Regulation. International Journal of Molecular Sciences. 2026. Vol. 27(12). Art. 5609. https://doi: 10.3390/ijms27125609.

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels : International Diabetes Federation, 2025. URL: https://diabetesatlas.org (дата звернення: 13.07.2026)

3. Młynarska E., Czarnik W., Dzieża N., Jędraszak W., Majchrowicz G., Prusinowski F., Stabrawa M., Rysz J., Franczyk B. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. International Journal of Molecular Sciences. 2025. Vol. 26(3). Art. 1094. https://doi.org/10.3390/ijms26031094

4. Rohani, Febrina E., Wahyuni I. S., Levita J. Pharmacological and Clinical Studies of Medicinal Plants That Inhibit Dipeptidyl Peptidase-IV. Drug design, development and therapy. 2023. Vol. 17. P. 3473–3491. https://doi.org/10.2147/DDDT.S426870

5. Jun J. E., Oh D-H., Jeong I-K., Ryu H.J., Hwang Y-C., Ahn K.J., Chung H.Y., Kim K. P. Dulaglutide versus empagliflozin as add-on therapy to metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a randomized pilot study with exploratory metabolomic and microbiome analyses. Frontiers in Endocrinology. 2026. Vol. 17. Art. 1843595. https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1843595

6. Bindu Jacob, Narendhirakannan R. T. Role of medicinal plants in the management of diabetes mellitus: a review. 3 Biotech. 2019. Vol. 9(1). Art. 4. https://doi.org/10.1007/s13205-018-1528-0

7. Lin L., Luo L., Guo H., Wang Y., Yu Z., Sun H., Yao J., Liang P., Wang B. A *Chlorella pyrenoids* Hexapeptide VPIIMH Alleviates Lipid Accumulation and Oxidative Stress in *Caenorhabditis elegans*: Insight from In Vitro, In Vivo, and Network Parmacology Analyses. Foods. 2026. Vol. 15(11). Art. 1965. https://doi.org/10.3390/foods15111965

8. Ghelichi S., Hajfathalian M., Helalat S. H., Svensson B., Jacobsen C. Purification, Identification, and *In Silico* Analysis of Anti-Obesity and Antidiabetic Peptides from the Red Seaweed *Palmaria palmata*. Marine Drugs. 2025. Vol. 23(10). Art. 392. https://doi.org/10.3390/md23100392

9. Asl Z. R., Rezaee K., Ansari M., Zare-Zardini H., Eslami H. De novo generation and in silico screening of anti-diabetic peptide candidates via a deep learning-attention framework with physicochemical feature fusion. Scientific reports. 2026. Vol. 16(1). Art. 6580. https://doi.org/10.1038/s41598-026-39985-4

10. Yang Y., Shi C. Y., Xie J., Dai J. H., He S. L., Tian Y. Identification of Potential Dipeptidyl Peptidase (DPP)-IV Inhibitors among *Moringa oleifera* Phytochemicals by Virtual Screening, Molecular Docking Analysis, ADME/T-Based Prediction, and In Vitro Analyses. Molecules (Basel, Switzerland). 2020. Vol. 25(1). Art. 189. https://doi.org/10.3390/molecules25010189

11. Hajfathalian M., Ghelichi S., García-Moreno P. J., Moltke Sørensen A. D., Jacobsen, C. Peptides: Production, bioactivity, functionality, and applications. Critical reviews in food science and nutrition. 2018. Vol. 58(18). P. 3097–3129. https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1352564

12. Dang K., Lan J., Wang Y., Pan D., Du L., Suo S., Dang Y., Gao X. Screening and evaluation of novel DPP-IV inhibitory peptides in goat milk based on molecular docking and molecular dynamics simulation. Food Chemistry: X. 2025. Vol. 25. Art. 102217. https://doi.org/10.1016/j.fochx.2025.102217

13. Wu Y., Zhang J., Zhu R., Zhang H., Li D., Li H., Tang H., Chen L., Peng X., Xu X., Zhao K. Mechanistic study of novel dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides from goat's milk based on peptidomics and in silico analysis. Foods. 2024. Vol. 13(8). Art. 1194. https://doi.org/10.3390/foods13081194

14. Tu J., Liu C., Zhang J., Li T., Zhu J., Wang Q., Wu R., Wang T. Anti-obesity effects of pea peptides modified by steam explosion on obese mice: Regulation of gut microbiota and glucose metabolism. Foods. 2025. Vol. 14(17). Art. 3008. https://doi.org/10.3390/foods14173008

15. Kurniawan R., Taslim N. A., Hardinsyah H., Syauki A. Y., Idris I., Aman A. M., et al. Pharmacoinformatics and cellular studies of algal peptides as functional molecules to modulate type-2 diabetes markers. Future Foods. 2024. Vol. 9. Art. 100354. https://doi.org/10.1016/j.fufo.2024.100354

16. Suryaningtyas I.T., Je J.Y. Bioactive Peptides from Food Proteins as Potential Anti-Obesity Agents: Mechanisms of Action and Future Perspectives. Trends in Food Science and Technology. 2023. Vol. 138. P. 141–152. https://doi: 10.1016/j.tifs.2023.06.015.

17. Sivaraman S. A., Sabareesh V. An Update on Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibiting Peptides. Current Protein & Peptide Science. 2024. 25(4), 267–285. https://doi.org/10.2174/0113892037287976231212104607

18. He Y., Zhang Y., Zhang P., Li J., Li W., Han W. Screening and analysis of malt pentapeptide DPP-IV inhibitory activity. npj Science of Food. 2025. Vol. 9. Art. 224. https://doi.org/10.1038/s41538-025-00584-8

19. Zhou H., Safdar B., Li H., Yang L., Ying Z., Liu X. Identification of a novel α-amylase inhibitory activity peptide from quinoa protein hydrolysate. Food Chemistry. 2023. Vol. 403. Art. 134434. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134434

20. Dang D. X., Xu S. Q., Li D., Wang H., Xia X., Xu S. Identification of potential dual α-amylase and α-glucosidase inhibitory peptides from Humulus scandens through multi-step virtual screening, molecular docking, ligand efficiency analysis, and molecular dynamics simulation. Results in Chemistry. 2025. Vol. 16. Art. 102448. https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102448

21. Ajayi F. F., Gan C.-Y., Alnuaimi A., Yap P.-G., Masataka W., Shi A., Khalifa I., Mudgil P., Maqsood S. Impact of soybeans maturation stage on the release of dipeptidyl peptidase-4 and pancreatic α-amylase inhibitory peptides from soybean protein. Future Foods. 2026. Vol. 13. Art. 100949. https://doi.org/10.1016/j.fufo.2026.100949

22. Arámburo-Gálvez J. G., Tinoco-Narez-Gil R., Mora-Melgem J.A., Sánchez-Cárdenas C. A., Gracia-Valenzuela M. H., Flores-Mendoza L.K., Figueroa-Salcido O.G., Ontiveros N. In Silico Hydrolysis of Lupin (*Lupinus angustifolius* L.) Conglutins with Plant Proteases Releases Antihypertensive and Antidiabetic Peptides That Are Bioavailable, Non-Toxic, and

Gastrointestinal Digestion Stable. International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25, Issue 23. Art. 12866. https://doi.org/10.3390/ijms252312866.

23. Chirinos R., Figueroa-Merma A., Oliveira T. V., Guzmán F., Aguilar-Galvez A., Carpentier S., Pedreschi R., Campos D. Bioactive peptides from Sacha Inchi (Plukenetia volubilis) cake: extraction techniques and their antioxidant, antihypertensive, hypoglycemic, and iron-chelating potential through in vitro and in silico analysis. Applied Food Research. 2026. Vol. 6. Art. 101612. https://doi.org/10.1016/j.afres.2025.101612

24. Zhang M., Zhu L., Zhang H., Wang X., Liu T., Wu G. Targeted discovery of pea protein-derived GLP-1-secreting peptides by CaSR activation-based molecular docking and their digestive stability. Food Chemistry. 2025. Vol. 464, Pt 1. Art. 141569. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141569

25. Zhu Z., Zhang Y., He B., He L., Fang G., Ning Y., Fu P., Liu J. Screening and assessment of hypoglycemic active peptide from natural edible pigment phycobiliprotein based on molecular docking, network pharmacology, enzyme inhibition assay analyses, and cell experiments. Marine Drugs. 2025. Vol. 23(8). Art. 331. https://doi.org/10.3390/md23080331

REFERENCES

1. Ziyanok-Demirtas S., Serin I. (2026). *Gymnema sylvestre* as a Multi-Target Antidiabetic Agent: Mechanistic Insights and Metabolic Regulation. International Journal of Molecular Sciences, 27(12), 5609. https://doi: 10.3390/ijms27125609.

2. International Diabetes Federation. (2025). IDF Diabetes Atlas (11th ed.). https://diabetesatlas.org

3. Młynarska, E., Czarnik, W., Dzieża, N., Jędraszak, W., Majchrowicz, G., Prusinowski, F., Stabrawa, M., Rysz, J., Franczyk, B. (2025). Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. International Journal of Molecular Sciences, 26(3), 1094. https://doi.org/10.3390/ijms26031094

4. Rohani, Febrina, E., Wahyuni, I. S., Levita, J. (2023). Pharmacological and Clinical Studies of Medicinal Plants That Inhibit Dipeptidyl Peptidase-IV. Drug design, development and therapy, 17, 3473–3491. https://doi.org/10.2147/DDDT.S426870

5. Jun, J. E., Oh, D-H., Jeong, I-K., Ryu, H.J., Hwang, Y-C., Ahn, K.J., Chung, H.Y., Kim K. P. (2026). Dulaglutide versus empagliflozin as add-on therapy to metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a randomized pilot study with exploratory metabolomic and microbiome analyses. Frontiers in Endocrinology, 17, 1843595. https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1843595

6. Bindu, Jacob, Narendhirakannan, R. T. (2019). Role of medicinal plants in the management of diabetes mellitus: a review. 3 Biotech. 9(1), 4. https://doi.org/10.1007/s13205-018-1528-0

7. Lin, L., Luo, L., Guo, H., Wang, Y., Yu, Z., Sun, H., Yao, J., Liang, P., Wang B. (2026). A *Chlorella pyrenoids* Hexapeptide VPIIMH Alleviates Lipid Accumulation and Oxidative Stress in *Caenorhabditis elegans*: Insight from In Vitro, In Vivo, and Network Parmacology Analyses. Foods, 15(11), 1965. https://doi.org/10.3390/foods15111965

8. Ghelichi, S., Hajfathalian, M., Helalat, S. H., Svensson, B., & Jacobsen, C. (2025). Purification, Identification, and *In Silico* Analysis of Anti-Obesity and Antidiabetic Peptides from the Red Seaweed *Palmaria palmata*. Marine Drugs, *23*(10), 392. https://doi.org/10.3390/md23100392

9. Asl, Z. R., Rezaee, K., Ansari, M., Zare-Zardini, H., & Eslami, H. (2026). De novo generation and in silico screening of anti-diabetic peptide candidates via a deep learning-attention framework with physicochemical feature fusion. Scientific reports, *16*(1), 6580. https://doi.org/10.1038/s41598-026-39985-4

10. Yang, Y., Shi, C. Y., Xie, J., Dai, J. H., He, S. L., & Tian, Y. (2020). Identification of Potential Dipeptidyl Peptidase (DPP)-IV Inhibitors among *Moringa oleifera* Phytochemicals by Virtual Screening, Molecular Docking Analysis, ADME/T-Based Prediction, and In Vitro Analyses. Molecules (Basel, Switzerland), *25*(1), 189. https://doi.org/10.3390/molecules25010189

11. Hajfathalian, M., Ghelichi, S., García-Moreno, P. J., Moltke Sørensen, A. D., & Jacobsen, C. (2018). Peptides: Production, bioactivity, functionality, and applications. Critical reviews in food science and nutrition, *58*(18), 3097–3129. https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1352564

12. Dang, K., Lan, J., Wang, Y., Pan, D., Du, L., Suo, S., Dang, Y., Gao, X. (2025). Screening and evaluation of novel DPP-IV inhibitory peptides in goat milk based on molecular docking and molecular dynamics simulation. Food Chemistry: X, 25, 102217. https://doi.org/10.1016/j.fochx.2025.102217

13. Wu, Y., Zhang, J., Zhu, R., Zhang, H., Li, D., Li, H., Tang, H., Chen, L., Peng, X., Xu, X., Zhao, K. (2024). Mechanistic study of novel dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides from goat's milk based on peptidomics and in silico analysis. Foods, 13(8), 1194. https://doi.org/10.3390/foods13081194

14. Tu, J., Liu, C., Zhang, J., Li, T., Zhu, J., Wang, Q., Wu, R., Wang, T. (2025). Anti-obesity effects of pea peptides modified by steam explosion on obese mice: Regulation of gut microbiota and glucose metabolism. Foods, 14(17), 3008. https://doi.org/10.3390/foods14173008

15. Kurniawan, R., Taslim, N. A., Hardinsyah, H., Syauki, A. Y., Idris, I., Aman, A. M., et al. (2024). Pharmacoinformatics and cellular studies of algal peptides as functional molecules to modulate type-2 diabetes markers. Future Foods, 9, 100354. https://doi.org/10.1016/j.fufo.2024.100354

16. Suryaningtyas, I.T., Je, J.Y. (2023). Bioactive Peptides from Food Proteins as Potential Anti-Obesity Agents: Mechanisms of Action and Future Perspectives. Trends in Food Science and Technology, 138, 141–152. https://doi: 10.1016/j.tifs.2023.06.015.

17. Sivaraman, S. A., Sabareesh, V. (2024). An Update on Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibiting Peptides. Current Protein & Peptide Science, 25(4), 267–285. https://doi.org/10.2174/0113892037287976231212104607

18. He, Y., Zhang, Y., Zhang, P., Li, J., Li, W., Han, W. (2025). Screening and analysis of malt pentapeptide DPP-IV inhibitory activity. npj Science of Food, 9, 224. https://doi.org/10.1038/s41538-025-00584-8

19. Zhou, H., Safdar, B., Li, H., Yang, L., Ying, Z., Liu, X. (2023). Identification of a novel α-amylase inhibitory activity peptide from quinoa protein hydrolysate. Food Chemistry, 403, 134434. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134434

20. Dang, D. X., Xu, S. Q., Li, D., Wang, H., Xia, X., Xu, S. (2025). Identification of potential dual α-amylase and α-glucosidase inhibitory peptides from Humulus scandens through multi-step virtual screening, molecular docking, ligand efficiency analysis, and molecular dynamics simulation. Results in Chemistry, 16, 102448. https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102448

21. Ajayi F. F., Gan C.-Y., Alnuaimi A., Yap P.-G., Masataka W., Shi A., Khalifa I., Mudgil P., Maqsood S. (2026). Impact of soybeans maturation stage on the release of dipeptidyl peptidase-4 and pancreatic α-amylase inhibitory peptides from soybean protein. Future Foods, 13, 13100949. https://doi.org/10.1016/j.fufo.2026.100949

22. Arámburo-Gálvez J.G., Tinoco-Narez-Gil R., Mora-Melgem J.A., Sánchez-Cárdenas C.A., Gracia-Valenzuela M.H., Flores-Mendoza L.K., Figueroa-Salcido O.G., Ontiveros N. (2024). In Silico Hydrolysis of Lupin (*Lupinus angustifolius* L.) Conglutins with Plant Proteases Releases Antihypertensive and Antidiabetic Peptides That Are Bioavailable, Non-Toxic, and Gastrointestinal Digestion Stable. International Journal of Molecular Sciences, 25(23), 12866. https://doi.org/10.3390/ijms252312866

23. Chirinos R., Figueroa-Merma A., Oliveira T. V., Guzmán F., Aguilar-Galvez A., Carpentier S., Pedreschi R., Campos D. (2026). Bioactive peptides from Sacha Inchi (Plukenetia volubilis) cake: extraction techniques and their antioxidant, antihypertensive, hypoglycemic, and iron-chelating potential through in vitro and in silico analysis. Applied Food Research, 6, 101612. https://doi.org/10.1016/j.afres.2025.101612

24. Zhang M., Zhu L., Zhang H., Wang X., Liu T., Wu G. (2025). Targeted discovery of pea protein-derived GLP-1-secreting peptides by CaSR activation-based molecular docking and their digestive stability. Food Chemistry, 464(1), 141569. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141569

25. Zhu Z., Zhang Y., He B., He L., Fang G., Ning Y., Fu P., Liu J. Screening and assessment of hypoglycemic active peptide from natural edible pigment phycobiliprotein based on molecular docking, network pharmacology, enzyme inhibition assay analyses, and cell experiments. Marine Drugs. 2025. Vol. 23(8). Art. 331. https://doi.org/10.3390/md23080331

Дата першого надходження статті до видання: 23.07.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 07.09.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 13.11.2026