

**І. Р. Бекус**, ORCID: 0000-0002-7164-8977**М. В. Кирилів**, ORCID: 0000-0001-5251-5637**О. І. Качур**, ORCID: 0000-0002-8997-4797**І. Я. Криницька**, ORCID: 0000-0002-0398-8937ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ, ADMET-АНАЛІЗ ТА ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ У ДОСЛІДЖЕННІ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ АГЕНТІВ: ОГЛЯД СУЧАСНИХ ТЕНДЕНЦІЙ

Вступ. Цукровий діабет 2-го типу залишається одним із найсерйозніших викликів для системи охорони здоров'я. Поширеність хвороби невпинно зростає, її ускладнення погіршують якість життя пацієнтів. Нині фармакотерапія цукровий діабет 2-го типу представлена широким спектром препаратів із різними механізмами дії, але їх використання часто обмежується небажаними побічними ефектами, не досить довготривалою ефективністю, що зумовлює пошук нових біологічно активних сполук із потенційними цукрознижувальними властивостями. Саме тому особливої актуальності набувають комп'ютерні методи моделювання, об'єднані поняттям "in silico", які відкривають можливість аналізу, швидкого оцінювання цукрознижувального потенціалу великої кількості сполук, що здешевлює і спрощує трудомісткий процес пошуку біологічно активних речовин, зводять до мінімуму потреби в тестуванні на тваринах.

Мета дослідження – проаналізувати й узагальнити сучасні підходи до застосування методів дослідження in silico, зокрема молекулярного докінгу, ADMET-аналізу та віртуального скринінгу в пошуку нових біологічно активних сполук із потенційною цукрознижувальною активністю.

Методи дослідження. Проведено критичний аналіз, систематизацію наукових даних щодо сучасних підходів до застосування методів дослідження in silico в пошуку нових біологічно активних сполук із потенційною цукрознижувальною активністю відповідно до мети дослідження. Для пошуку інформації було використано міжнародні наукові платформи (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar). Відбір здійснювався за ключовими словами: «цукровий діабет», «дослідження in silico», «молекулярний докінг», «ADMET-аналіз», «віртуальний скринінг». Для систематизації даних використовувалися методи контент-аналізу та тематичної класифікації.

Результати й обговорення. Узагальнення літературних джерел засвідчує, що методи in silico відіграють ключову роль у пошуку нових біологічно активних сполук із потенційною цукрознижувальною активністю. Застосування молекулярного докінгу, ADMET-аналізу та віртуального скринінгу дозволяє прогнозувати взаємодію лігандів із молекулярними мішенями, ідентифікувати потенційні лікарські засоби, оптимізувати структуру сполук для досягнення високої афінності та специфічності. Комп'ютерне моделювання сприяє виявленню діагностичних маркерів і дослідженню фундаментальних біохімічних процесів. Перспективним напрямом досліджень in silico є поєднання віртуального скринінгу й ADMET-аналізу з експериментальними методами in vitro і in vivo для підтвердження фармакологічної активності потенційних протидіабетичних агентів.

Висновки. Використання сучасних технологій in silico є стратегічно важливим інструментом у розробленні нових протидіабетичних препаратів, що дозволяє прискорити процес їх відкриття, знизити витрати та мінімізувати етичні проблеми, пов'язані з тестуванням на тваринах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет; протидіабетичні агенти; дослідження in silico; молекулярний докінг; молекулярна динаміка; ADMET-аналіз; віртуальний скринінг.

ВСТУП. Цукровий діабет (далі – ЦД) залишається одним із найсерйозніших викликів для глобальної системи охорони здоров'я, адже поширеність хвороби невпинно зростає, а її ускладнення, зокрема ураження нирок, серцево-судинної системи, нервової

системи та сітківки, значно погіршують якість життя пацієнтів, призводять до значних втрат працездатності та підвищеної смертності. Згідно з епідеміологічними даними, нині приблизно 8,8 % дорослого населення мають встановлений діагноз цього захворювання, а до 2040 р. прогнозується, що майже 10,0 % глобальної популяції віком 20–99 років матимуть ЦД, що становитиме

© І. Р. Бекус, М. В. Кирилів, О. І. Качур, І. Я. Криницька, 2026

приблизно 693 мільйони осіб. У європейському регіоні, відповідно до оцінок Міжнародної діабетичної федерації, кожен десятий мешканець хворіє на ЦД, понад 90,0 % випадків припадають на цукровий діабет 2-го типу (далі ЦД 2-го типу), що пов'язаний із порушенням чутливості тканин до інсуліну та змінами метаболізму глюкози. В Україні, за даними Національної служби здоров'я, станом на листопад 2025 р. було зареєстровано 1,32 мільйона пацієнтів із ЦД; із них 1,26 мільйона осіб (95,0 %) мали ЦД 2-го типу [1–5].

Сучасна фармакотерапія ЦД 2-го типу включає бігуаніди, а саме метформін, основний механізм дії якого полягає у пригніченні глюконеогенезу в печінці, що зменшує продукцію ендогенної глюкози та підвищенні чутливості периферичних тканин до інсуліну; інгібітори α -глюкозидази, що блокують відповідні ензими в тонкій кишці, які відповідають за розщеплення складних вуглеводів до моносахаридів, тим самим уповільнюють процес всмоктування глюкози та зменшують постпрандіальну гіперглікемію; тіазолідиндіони, які модулюють експресію генів, що регулюють метаболізм глюкози та ліпідів, підвищують чутливість тканин до інсуліну та покращують функцію β -клітин підшлункової залози; похідні сульфонілсечовини, які стимулюють секрецію інсуліну шляхом закриття АТФ-залежних калієвих каналів у β -клітинах підшлункової залози; глініди, які також закривають АТФ-залежні калієві канали в β -клітинах, стимулюють секрецію інсуліну, але діють швидше й коротше; інгібітори дипептидилпептидази-4 (далі – DPP-4), які блокують відповідні ензими, які руйнують інкретинові гормони, що приводить до підвищення рівня інкретинів, які стимулюють секрецію інсуліну та пригнічують секрецію глюкагону; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, які імітують дію ендогенного глюкагоноподібного пептиду-1 (стимулюють секрецію інсуліну у відповідь на глюкозу, пригнічують секрецію глюкагону, уповільнюють спорожнення шлунка та зменшують апетит), та інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру (далі – SGLT2), які блокують реабсорбцію глюкози у проксимальних каналцях нирок, що призводить до підвищеного виведення глюкози із сечею [6; 7].

Водночас, не зважаючи на те, що нині фармакотерапія ЦД 2-го типу представлена широким спектром препаратів із різними механізмами дії, їх використання часто обмежується небажаними побічними

ефектами (гіпоглікемія, збільшення маси тіла, порушення функції печінки, розлади травного тракту) та не досить довготривалою ефективністю [8]. У зв'язку із цим особливої актуальності набуває пошук нових біологічно активних сполук із потенційними цукрознижувальними властивостями, здатних забезпечити кращий баланс між результативністю (високою ефективністю) та безпекою терапевтичної стратегії (низькою токсичністю). Комп'ютерні обчислювальні методи значно здешевлюють і спрощують трудомісткий процес пошуку біологічно активних речовин, а також зводять до мінімуму потреби в тестуванні на тваринах [9]. Варто вказати, що послідовність методологічних підходів *in silico*, *in vitro* і *in vivo* стала майже аксіомою в описі властивостей лікарського засобу в сучасній медичній хімії та фармацевтичній науці. Ця тріада давно набула статусу універсальної схеми наукового пошуку: комп'ютерне моделювання, лабораторний експеримент, дослідження на живому організмі [10]. Саме використання комп'ютерних методів дослідження, об'єднаних поняттям *in silico*, відкриває можливість аналізу та швидкого оцінювання цукрознижувального потенціалу великої кількості сполук ще до проведення експериментальних досліджень, що, з одного боку, сприяє розвитку фундаментальних знань про механізми взаємодії лігандів із протеїнами-мішенями, а з іншого – забезпечує практичну основу як для розроблення нових безпечних і результативних лікарських засобів для лікування ЦД, так і для підвищення ефективності наявної терапії цього захворювання [11].

Метою дослідження є аналіз і узагальнення сучасних підходів до застосування методів дослідження *in silico*, зокрема молекулярного докінгу, ADMETаналізу та віртуального скринінгу, у пошуку нових біологічно активних сполук із потенційною цукрознижувальною активністю.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У процесі роботи проведено критичний аналіз і систематизацію наукових даних щодо сучасних підходів до застосування молекулярного докінгу, ADMETаналізу та віртуального скринінгу в пошуку нових біологічно активних сполук із потенційною цукрознижувальною активністю відповідно до мети дослідження. Для пошуку інформації було використано міжнародні наукові платформи (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar). Відбір здійснювався за ключовими

словами: «цукровий діабет», «фармакотерапія», «дослідження *in silico*», «молекулярний докінг», «ADMET-аналіз», «віртуальний скринінг». До аналізу в основному включалися зарубіжні публікації останніх 10 років, що містили результати застосування методів молекулярного докінгу, віртуального скринінгу й ADMET-аналізу в дослідженні протидіабетичних агентів. Для систематизації даних використовувалися методи контент-аналізу та тематичної класифікації. Узагальнення здійснювалося шляхом інтеграції даних про ефективність різних методів *in silico*, їхні переваги і обмеження, а також перспективи поєднання з експериментальними дослідженнями *in vitro* і *in vivo*.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Молекулярний докінг – це метод комп'ютерного моделювання взаємодії між малими молекулами (лігандами) та їхніми біологічними мішенями, як-от протеїни або нуклеїнові кислоти, що дозволяє передбачити орієнтацію однієї молекули щодо іншої під час утворення ними стабільного комплексу, а також енергію та режим зв'язування отриманого комплексу. Моделюванням цих взаємодій молекулярний докінг дозволяє ідентифікувати потенційні лікарські засоби, досліджувати механізми їхньої дії на молекулярному рівні й оптимізувати їхню структуру для досягнення бажаної афінності й специфічності. Нині молекулярний докінг є невід'ємним інструментом прикладної біології та медичної хімії для вирішення широкого спектра завдань, зокрема проведення скринінгу великої кількості хімічних сполук, що скорочує витрати часу та ресурсів і підвищує ефективність процесу відкриття нових ліків. Окрім того, молекулярний докінг сприяє виявленню діагностичних маркерів і дослідженню фундаментальних біохімічних процесів, а також може бути інтегрований у персоналізованій медицині, що дозволяє розробляти лікарські засоби, адаптовані до індивідуальних генетичних профілів пацієнтів [12–14]. Варто акцентувати увагу на вагомому внеску в розвиток комп'ютерного моделювання взаємодії лігандів із протеїнами-мішенями, зробленому Х. У. Meng зі співавторами, які схарактеризували молекулярний докінг як один із ключових інструментів сучасного пошуку лікарських засобів і зазначили, що молекулярний докінг може бути використаний для моделювання взаємодії між малою молекулою та білком на атомному рівні та включає два основні етапи: прогнозування конформації

ліганду, його положення та орієнтації в цих сайтах (зазвичай позначається як “pose”), а також оцінку афінності зв'язування [15].

Основною метою молекулярного докінгу є визначення найбільш енергетично вигідної конформації комплексу ліганд – рецептор [16]. Для цього використовуються спеціалізовані програмні комплекси, серед яких AutoDock, AutoDock Vina, Schrödinger Glide, GOLD, MOE та інші. Програми оцінюють енергію зв'язування, типи міжмолекулярних взаємодій і прогнозують афінність сполуки до біологічної мішені. У процесі проведення докінгу особливе значення має підготовка структур протеїну та ліганду. Просторові структури протеїнів зазвичай отримують із бази даних “Protein Data Bank”, яка містить тривимірні структури, визначені методами рентгеноструктурного аналізу, ядерного магнітного резонансу та криоелектронної мікроскопії. Підготовка протеїну включає видалення молекул води, додавання атомів водню й оптимізацію структури. Для лігандів здійснюють геометричну оптимізацію, визначення зарядів і пошук стабільних конформацій [13]. Наступним етапом є визначення активного центру протеїну та налаштування параметрів докінгу. Алгоритми програмного забезпечення генерують різні положення ліганду в активному центрі й оцінюють енергію взаємодії. Що нижче значення енергії зв'язування, то вищою вважається афінність сполуки до протеїну-мішені. Окрім цього, аналізуються водневі зв'язки, гідрофобні взаємодії, π - π стекінг та інші типи міжмолекулярних контактів [17].

Суттєвою перевагою молекулярного докінгу є можливість проведення віртуального скринінгу. Цей підхід дозволяє швидко аналізувати тисячі та навіть мільйони хімічних сполук зі спеціальних «бібліотек» шляхом комп'ютерного оцінювання їхньої ймовірності зв'язування ліганду з біологічною мішенню. Трансляційні, ротаційні та торсійні ступені свободи ліганду розглядаються як змінні, що дозволяють генерувати численні позиції в межах конформаційного простору. Далі кожна позиція оцінюється для приблизного визначення сприятливості комбінації. Оцінка зазвичай інтегрує такі параметри, як комплементарність, гідрофобна взаємодія, водневі зв'язки, електростатична взаємодія та ефект десольватації [18]. На практиці віртуальний скринінг реалізується у двох взаємодоповнювальних формах. Ліганд-орієнтований віртуальний скринінг визначає активність на основі молекулярної подібності

або фармакофорних патернів молекул із відомою активністю; він є особливо ефективним тоді, коли структура мішені залишається невизначеною, але існує інформація про взаємозв'язок структура – активність. Структурно орієнтований віртуальний скринінг ґрунтується на використанні протеїнових структур для докінгу й оцінювання кандидатів *in silico*; він є найбільш інформативним за наявності високоякісних експериментальних або передбачених структур. На сучасному етапі досліджень зазвичай поєднують обидва підходи: ліганд-орієнтований віртуальний скринінг – для швидкого відбору з надвеликих «бібліотек» хімічних сполук, структурно орієнтований віртуальний скринінг – для уточнення остаточного списку потенційних кандидатів [19; 20].

У дослідженнях протидіабетичних засобів як молекулярні мішені найчастіше використовують ензими та рецептори, що беруть участь у регуляції метаболізму глюкози. До них належать α -амілаза, α -глюкозидаза, γ -ізоформа пероксисомного проліфератор-активованого ядерного рецептора (далі – PPAR γ), аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа (далі – AMPK), дипептидилпептидаза-4 (далі – DPP-4), протеїнтирозинфосфатаза 1B (далі – RTP1B) та натрій-глюкозний котранспортер 2-го типу (далі – SGLT2) [21]. Інгібування цих мішеней дозволяє знижувати рівень глюкози у крові, підвищувати чутливість тканин до інсуліну та покращувати загальний метаболічний стан організму.

Однією з найважливіших мішеней у лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу є α -глюкозидаза – ензим, який бере участь у розщепленні вуглеводів у тонкій кишці. Інгібування α -глюкозидази сприяє уповільненню всмоктування глюкози та зменшенню постпрандіальної гіперглікемії. За допомогою молекулярного докінгу було встановлено, що багато природних сполук, зокрема флавоноїди, поліфеноли й алкалоїди, здатні ефективно взаємодіяти з активним центром цього ензиму [22]. U. Farwa та M. A. Raza проаналізували цукрознижувальний потенціал гетероциклічних сполук та їх взаємодію з α -глюкозидазою та іншими ензимами й дійшли висновку, що перспективні гетероциклічні еквіваленти з відповідними фізико-хімічними та фармакодинамічними характеристиками (похідні тіазолідинонів, азолів і піримідинів) можуть бути цінними об'єктами для майбутніх досліджень [23].

RTP1B – це ензим із родини протеїнтирозинфосфатаз, який відіграє ключову роль

у регуляції клітинних сигнальних шляхів. Інгібітори RTP1B розглядаються як перспективні лікарські засоби для покращення чутливості тканин до інсуліну та контролю рівня глюкози у плазмі крові. Перспективи застосування інгібіторів RTP1B як потенційних протидіабетичних агентів були розглянуті в дослідженнях деяких авторів [24; 25].

Особливий інтерес для дослідників становлять рослинні біологічно активні сполуки, оскільки вони часто мають комплексний механізм дії та характеризуються меншою токсичністю порівняно із синтетичними препаратами. Значна кількість досліджень присвячена вивченню флавоноїдів, серед яких кверцетин, кемпферол, рутин і катехіни. Результати молекулярного докінгу показали, що кверцетин утворює стабільні водневі зв'язки з амінокислотними залишками активного центру α -глюкозидази та DPP-4, що свідчить про його потенційну антидіабетичну активність (рис. 1) [13].

Окрім флавоноїдів, перспективними протидіабетичними агентами вважаються терпеноїди й алкалоїди, зокрема берберин, який є природним ізохіноліновим алкалоїдом, що міститься в рослинах роду *Berberis*. Він привертає значну увагу дослідників завдяки своїй здатності впливати на вуглеводний обмін і чутливість тканин до інсуліну. Клінічні й експериментальні дані підтверджують його ефективність у зниженні рівня глюкози плазми крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу, що робить його перспективним кандидатом для фармакологічної терапії [26]. Одним із ключових механізмів дії берберину є активація AMPK – центрального регулятора клітинного енергетичного обміну. Активація AMPK сприяє пригніченню глюконеогенезу в печінці та підвищенню утилізації глюкози периферичними тканинами (рис. 2). Іншим важливим механізмом є інгібування RTP1B, що приводить до посилення інсулінового сигналіngu та зниження інсулінорезистентності. Дослідження показують, що природні алкалоїди, включно з берберином, можуть взаємодіяти з активним центром цього ензиму. Додатково берберин потенційно впливає на DPP-4, ензим, який відповідальний за деградацію інкретинів. Його інгібування сприяє підвищенню секреції інсуліну та покращенню глікемічного контролю [27; 28]. Отже, берберин є перспективним кандидатом для мультитаргетної терапії ЦД 2-го типу, подальші дослідження *in silico* можуть бути зосереджені на оптимізації його структури для підвищення біодоступності; комп'ютерному скринінгу та

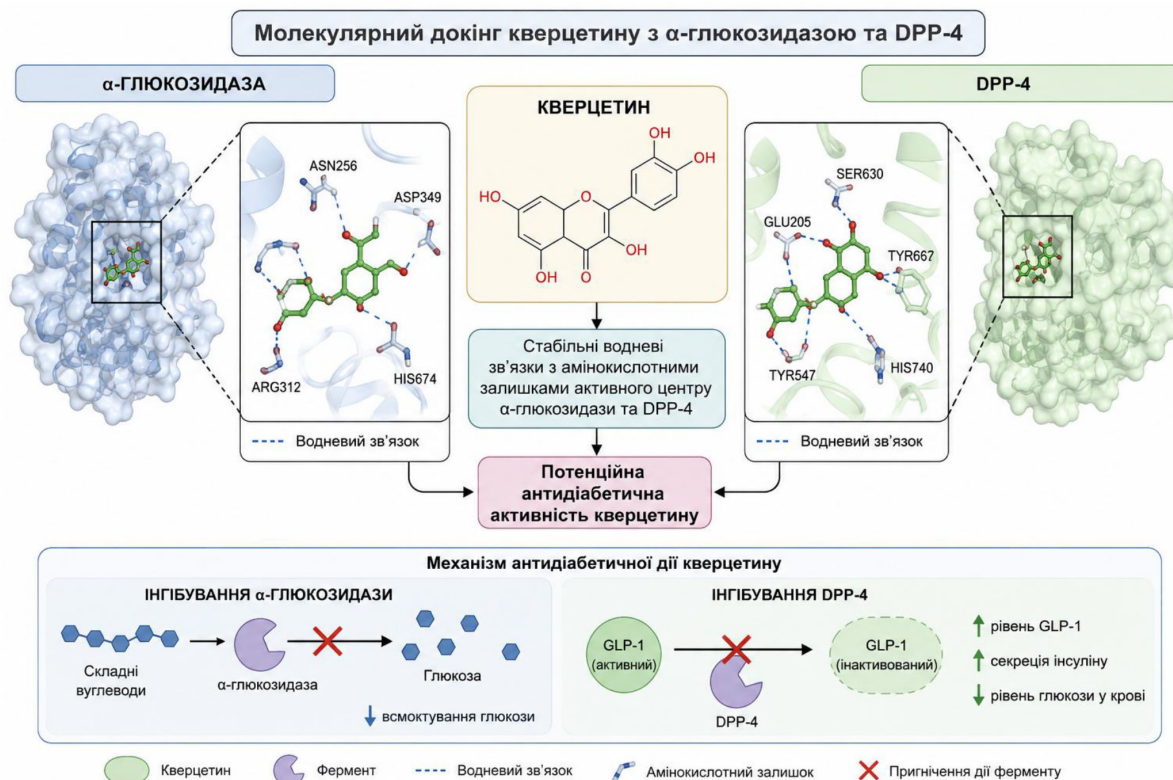


Рис. 1. Візуалізація зв'язування кверцетину з α -глюкозидазою та DPP-4 за результатами молекулярного докінгу та його ймовірного впливу на регуляцію метаболізму глюкози

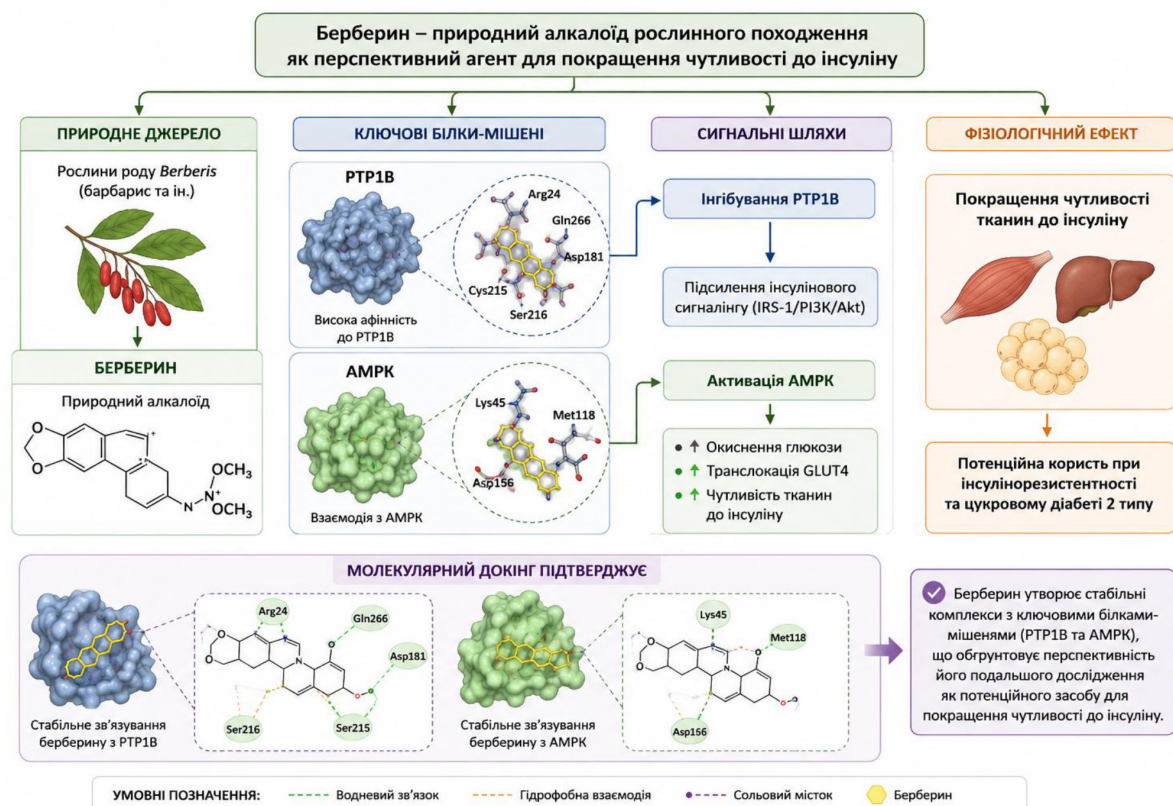


Рис. 2. Схематичне представлення взаємодії берберину з PTP1B та АМРК за результатами молекулярного докінгу та механізми покращення чутливості тканин до інсуліну

молекулярному докінгу похідних берберину для посилення його здатності активувати АМРК або інші ключові ензими; поєднанні комп'ютерних моделей з експериментальними даними для підтвердження ефективності берберину та його похідних; аналізу одночасного впливу берберину на АМРК, РТР1В, DPP-4, PPAR γ та α -глюкозидазу, що дозволить створити комплексний профіль його фармакологічної активності; використанні *in silico* network pharmacology для аналізу взаємодії берберину з комплексними біологічними мережами, що регулюють гомеостаз глюкози та розвиток ускладнень ЦД 2-го типу, що допоможе ідентифікувати нові потенційні мішені та сигнальні шляхи [29].

Окрім оцінки взаємодії з протеїном-мішенню, сучасні дослідження *in silico* включають прогнозування фармакокінетичних і токсикологічних властивостей сполук. Для цього використовують ADMET-аналіз, який дозволяє оцінити абсорбцію, розподіл, метаболізм, екскрецію та токсичність потенційних лікарських засобів. Поєднання молекулярного докінгу й ADMET-аналізу забезпечує комплексний підхід до пошуку перспективних фармакологічно активних речовин. У контексті вивчення потенційних протидіабетичних агентів ADMET-прогнозування сприяє відбору кандидатів, які демонструють ефективність *in vitro*, є безпечними та характеризуються сприятливими фармакокінетичними властивостями [30]. Зокрема, О. О. Olaokun і M. S. Zubair у дослідженні флавоноїдів епікатехіну й епіафзелехіну, виділених з екстрактів *Ficus*, показали, що обидві сполуки відповідають критеріям «лікоподібності» (drug-likeness) без порушення правил Ліпінського. Натомість тритерпени, як-от лупеол і стигмастерол, були розглянуті як потенційні лікарські засоби, попри порушення одного із критеріїв Ліпінського (коефіцієнт розподілу >5, що свідчить про незбалансовану гідрофільність та ліпофільність) [31].

Важливим аспектом є також використання молекулярної динаміки для розуміння та моделювання систем на молекулярному рівні. У молекулярній динаміці основним завданням є моделювання руху атомів у межах силового поля з використанням надзвичайно малих часових інтервалів. Такий підхід дає змогу формувати траєкторії, на основі яких здійснюється статистичний аналіз. Зокрема, можна отримати дані про конформаційні ансамблі, оцінити стабільність взаємодій і простежити конформаційні переходи [18]. Якщо докінг дозволяє

оцінити початкову взаємодію ліганду із протеїном, то молекулярна динаміка моделює поведінку комплексу впродовж деякого часу та враховує рухливість атомів і вплив середовища (температура, тиск, вологість) [32]. Отже, порівняно зі статичним докінгом молекулярна динаміка надає можливість дослідникам аналізувати рух і взаємодії молекул у протеїно-лігандній системі у визначеному часовому проміжку.

У процесі дослідження потенційних протидіабетичних сполук моделювання молекулярної динаміки використовується для підтвердження результатів докінгу й уточнення механізму взаємодії на атомному рівні. Так, рецептор Takeda, зв'язаний із G-білком, типу 5 (TGR5), розглядається як перспективна протидіабетична мішень, що відіграє ключову роль у регуляції метаболізму, зокрема в підтриманні гомеостазу глюкози та витратах енергії, а його агоністи є потенційними кандидатами для терапії ЦД 2-го типу завдяки їхній здатності покращувати глікемічний контроль [33].

У дослідженні, проведеному О. А. Enejoh зі співавторами з використанням рецепторів TGR5, було здійснено моделювання молекулярної динаміки для кластеру малих молекул, які раніше пройшли процедуру докінгу до рецептора. Ці комплекси моделювалися протягом 100 наносекунд з метою оцінювання їхньої стабільності. Отримані результати засвідчили, що провідний комплекс ліганд – TGR5 залишався стабільним упродовж усього моделювання, що вказує на міцне утримання ліганду в активному сайті, його високу афінність та належну конформацію [34].

М. Liu та співавтори ідентифікували й охарактеризували пептиди з інгібуючою активністю щодо DPP-4, отримані із протеїнів козячого молока [35]. Одинадцять основних протеїнів козячого молока були піддані *in silico* гідролізу, що привело до утворення 319 пептидів; віртуальний скринінг із використанням ToxinPred, PeptideRanker, StackDPPIV та KarmaDock дозволив пріоритизувати нетоксичні біоактивні кандидати, після чого було проведено молекулярний докінг і змодельовано молекулярну динаміку для з'ясування механізмів зв'язування та конформаційної динаміки з DPP-4 та за допомогою рідинної хроматографії підтверджено наявність трьох провідних пептидів з інгібуючою активністю щодо DPP-4 – MMSF (з α -лактальбуміну), MPFPK та GPFPII (з β -казеїну).

У сучасних дослідженнях *in silico* дедалі частіше використовуються методи штучного інтелекту та машинного навчання, які доповнюють молекулярний докінг. Алгоритми машинного навчання здатні аналізувати великі масиви даних і прогнозувати біологічну активність нових сполук на основі структурних характеристик; машинне навчання дозволяє знаходити приховані кореляції між структурними характеристиками молекул та їхньою фармакологічною дією; штучний інтелект може скорочувати кількість хибнопозитивних результатів, що підвищує точність відбору кандидатів для подальших експериментів; поєднання докінгу та машинного навчання дозволяє одночасно оцінювати не лише афінність лігандів до протеїнових мішеней, а і їхні фармакокінетичні та токсикологічні властивості [36].

R. Casey та співавтори, за допомогою методів машинного навчання, виявили нові протидіабетичні пептиди, довжина яких становить менше ніж 16 амінокислот і які є відмінними від людських сигнальних пептидів [37]. Дослідники підтвердили здатність цих пептидів стимулювати поглинання глюкози та транслокацію транспортера глюкози типу 4 (GLUT4) *in vitro*. В експериментах на мишах з ожирінням та інсулінорезистентністю дані пептиди достовірно знижували рівень глюкози у плазмі крові, зменшували концентрацію глікозильованого гемоглобіну та навіть покращували перебіг печінкового стеатозу.

A. I. Odugbemi та співавтори продемонстрували важливість використання штучного інтелекту для побудови математичних моделей кількісна залежність структура – активність (QSAR), які прогнозують ефективність нових сполук як інгібіторів ензиму α -глюкозидази [38]. Такі агенти допомагають контролювати постпрандіальну гіперглікемію, що є ключовим фактором у розвитку ускладнень ЦД.

Отже, поєднання штучного інтелекту, віртуального скринінгу та молекулярного докінгу значно підвищує ефективність пошуку нових протидіабетичних агентів. Водночас варто зауважити, що, попри значні переваги, молекулярний докінг має деякі обмеження. Точність прогнозів залежить від якості просторової структури протеїну, правильності вибору алгоритму та функції оцінки. Окрім того, результати докінгу не завжди повністю відображають реальні біологічні процеси, оскільки в умовах живого організму на взаємодію ліганду та рецептора впливають численні фактори середовища, зокрема

температура, pH та присутність інших молекул. Саме тому результати досліджень *in silico* потребують подальшого підтвердження методами *in vitro* і *in vivo*.

ВИСНОВКИ. Узагальнення сучасних літературних джерел засвідчує, що методи *in silico* відіграють ключову роль у пошуку нових біологічно активних сполук із потенційною цукрознижувальною активністю. Застосування молекулярного докінгу, ADMET-аналізу та віртуального скринінгу дозволяє не лише прогнозувати взаємодію лігандів із молекулярними мішенями й ідентифікувати потенційні лікарські засоби, а й оптимізувати структуру сполук для досягнення високої афінності та специфічності. Окрім того, комп'ютерне моделювання сприяє виявленню діагностичних маркерів і дослідженню фундаментальних біохімічних процесів, а також може бути інтегроване в персоналізованій медицині, дозволяє розробляти лікарські засоби, адаптовані до індивідуальних генетичних профілів пацієнтів. Встановлено, що найбільш перспективними мішенями для фармакотерапії ЦД 2-го типу є α -глюкозидаза, DPP-4, PPAR γ , PTP1B та інші ензими, які беруть участь у регуляції метаболізму глюкози. Інгібування цих мішеней дозволяє знижувати рівень глюкози у крові, підвищувати чутливість тканин до інсуліну та покращувати загальний метаболічний стан організму. Перспективним напрямом досліджень *in silico* є також поєднання віртуального скринінгу й ADMET-аналізу з експериментальними методами *in vitro* та *in vivo* для підтвердження фармакологічної активності та токсикологічних характеристик потенційних протидіабетичних агентів. Дедалі ширше застосування штучного інтелекту та машинного навчання у сфері досліджень *in silico* відкриває нові можливості для аналізу великих масивів даних, підвищення точності прогнозів та інтеграції в персоналізованій медицині. Отже, використання сучасних технологій *in silico* є стратегічно важливим інструментом у розробленні нових протидіабетичних препаратів.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ (ДЖЕРЕЛО ФІНАНСУВАННЯ): Автори заявляють про відсутність стороннього фінансування для проведення цього дослідження та написання цього рукопису.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/

ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ (ПРОТОКОЛ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ): Автори рукопису засвідчують, що в роботі не використовувались персоніфіковані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку із цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики "COPE" (Committee on Publication Ethics).

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CREDIT: І. Р. Бекус – формулювання ідеї та мети огляду, концептуалізація дослідження, написання основного тексту статті, підготовка графічних матеріалів. М. В. Кирилів – пошук, відбір і аналіз джерел літератури, доповнення та оформлення статті. О. І. Качур – аналіз сучасних стратегій фармакотерапії цукрового діабету, редагування основного тексту статті. І. Я. Криницька – критичний перегляд, рецензування та фінальне редагування тексту.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НАЯВНОСТІ / ВІДСУТНОСТІ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: Відсутній.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ (DATA AVAILABILITY): Автори засвідчують, що первинна медична

документація та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автори рукопису засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту "GAIDeT" (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 p.), за повного людського нагляду було делеговано завдання зі створення двох схематичних ілюстрацій (рисунків 1 і 2), виконаних за допомогою ChatGPT (OpenAI, GPT-5 mini, 2026 p.). Генеративний штучний інтелект використовувався суто як допоміжний інструмент для створення первинних візуалізацій на основі авторських текстових описів і узагальнених літературних даних. Усі результати, отримані за допомогою цих інструментів, були ретельно перевірені, за потреби відредаговані й остаточно затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за наукову достовірність, зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати дослідження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Grosdani, S., Bertolani, A., Reggiardo, G., Cosentino, N., Marenzi, G., Agostoni, P., Pompilio, G., Pani A., & Scatigna, M. (2026). Phase I clinical trials for cardiovascular diseases in Europe: analysis of trends, distribution, and regulatory context. *Front Pharmacol*, 17, 1774988. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1774988>
- Nag, S., Stany, B., Mishra, S., Kumar, S., Mohanto, S., Ahmed, M.G., Mathew, B., & Subramaniyan, V. (2024). Multireceptor Analysis for Evaluating the Antidiabetic Efficacy of Karanjin: A Computational Approach. *Endocrinol Diabetes Metab*, 7 (4), e509. <https://doi.org/10.1002/edm2.509>
- Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N. C., Ruiz, P. L. D., Sacre, J. W., & Karuranga, S. (2022). IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*, 183 (109118). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*, 47 (Suppl 1), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- Orlova, N. M., Tkachenko, O. V., Herasymiuk, K. Kh., Palamar, I. V., & Sereda, N. K. (2026). Epidemiological

situation of type 2 diabetes mellitus in Ukraine: challenges and priorities for public health management. *Ukraine. Nation's Health*, 1 (83), 28–37.

6. Zhabotynska, N. V., & Memetova, S. M. (2025). The role of pharmacies in implementing modern protocols for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Social Pharmacy in Healthcare*, 11 (2), 33–40. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.25.357> [in Ukrainian].

7. Várkonyi, T., Kupai, K., Kang, H. L., Matusovits-Varga, D., Priksz, D., Várkonyi, Á., Lengyel, C., & Pósa, A. (2026). Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: From Metabolic Mechanisms to International Guidelines. *Antioxidants (Basel)*, 15 (5), 553. <https://doi.org/10.3390/antiox15050553>

8. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>

9. Ivanets, L. M., & Popovych, M. P. (2026). In silico study of physicochemical properties and drug-likeness of O,O-diarylthiophosphoric acid hydrazide molecules. *Medical and Clinical Chemistry*, 28 (1), 101–105. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2026.i1.15982> [in Ukrainian].

10. Golovenko, M.Ya. (2026). In cerebro methods: a new research paradigm in medicinal chemistry and drug design. *Medical and Clinical Chemistry*, 28 (2), 121–127. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2026.i2.16362> [in Ukrainian].
11. Kirchmair, J., Göller, A. H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I. D., Glen, R. C., & Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? *Nature Reviews Drug Discovery*, 14 (6), 387–404. <https://doi.org/10.1038/nrd458>
12. Hetényi, C., & van der Spoel, D. (2002). Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Protein Sci*, 11 (7), 1729–1737. <https://doi.org/10.1110/ps.0202302>
13. Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20 (7), 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
14. Dos Santos, R. N., Ferreira, L. G., & Andricopulo, A. D. (2018). Practices in Molecular Docking and Structure-Based Virtual Screening. *Methods Mol Biol*, 1762, 31–50. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7756-7_3
15. Meng, X.Y., Zhang, H.X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*, 7 (2), 146–57. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
16. Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. *Methods Mol Biol*, 443, 365–382. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
17. Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophys Rev*, 9 (2), 91–102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
18. Li, J., Wei, L., Tong, H. H. Y., & Zou Q. (2026). Quantum computing applications in drug discovery. *Brief Bioinform*, 27 (3), bbag274. <https://doi.org/10.1093/bib/bbag274>
19. Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Curr Top Med Chem*, 14 (16), 1923–1938. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445>
20. Altharawi, A., & Alqahtani, S. M. (2026). Integrative Computational Chemistry Approaches in Modern Drug Discovery: Advances in Docking, Pharmacophore Modeling, Molecular Dynamics, and Virtual Screening. *Pharmaceutics*, 18 (5), 565. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18050565>
21. Shahcheraghi, S. H., Aljabali, A. A. A., Al Zoubi, M. S., Mishra, V., Charbe, N. B., Haggag, Y. A., Shrivastava, G., Almutary, A. G., Alnuqaydan, A. M., Barh, D., Dua, K., Chellappan, D. K., Gupta, G., Lotfi, M., Serrano-Aroca, Á., Bahar, B., Mishra, Y. K., Takayama, K., Panda, P. K., Bakshi, H. A., Tambuwala, M. M. (2021). Overview of key molecular and pharmacological targets for diabetes and associated diseases. *Life Sci*, 278, 119632. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119632>
22. Tundis, R., Loizzo, M.R., & Menichini, F. (2010). Natural products as alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. *Mini Rev Med Chem*, 10 (4), 315–331. <https://doi.org/10.2174/138955710791331007>
23. Farwa, U., & Raza, M. A. (2022). Heterocyclic compounds as a magic bullet for diabetes mellitus: a review. *RSC Adv*, 12 (35), 22951–22973. <https://doi.org/10.1039/d2ra02697j>
24. Liu, Z., Chai, Q., Li, Y. Y., Shen, Q., Ma, L. P., Zhang, L. N., Wang, X., Sheng, L., Li, J. Y., Li, J., Shen, J. K. (2010). Discovery of novel PTP1B inhibitors with antihyperglycemic activity. *Acta Pharmacol Sin*, 31 (8): 1005–1012. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.81>
25. Kong, J., & Long, Y.Q. (2022). Recent advances in the discovery of protein tyrosine phosphatase SHP2 inhibitors. *RSC Med Chem*, 13 (3), 246–257. <https://doi.org/10.1039/d1md00386k>
26. Miao, R., Zhang, B., Zhou, D., Kang, M., Tian, J., Zhao, L., Tong, X. (2025). Clinical Efficacy of Curcumin, Resveratrol, Silymarin, and Berberine on Cardio-Metabolic Risk Factors Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Phytother Res*, 39(12), 5617–5633. DOI: 10.1002/ptr.8431
27. Cicero, A. F., & Tartagni, E. (2012). Antidiabetic properties of berberine: from cellular pharmacology to clinical effects. *Hosp Pract* (1995). 2012; 40 (2): 56–63. DOI: 10.3810/hp.2012.04.970
28. Liang, Y., Xu, X., Yin, M., Zhang, Y., Huang, L., Chen, R., Ni, J. (2019). Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis. *Endocr J*, 66 (1), 51–63. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0109>
29. Di, S., Han, L., An, X., Kong, R., Gao, Z., Yang, Y., Wang, X., Zhang, P., Ding, Q., Wu, H., Wang, H., Zhao, L., Tong, X. (2021). *In silico* network pharmacology and *in vivo* analysis of berberine-related mechanisms against type 2 diabetes mellitus and its complications. *J Ethnopharmacol*, 276, 114180.
30. Maulana, A. F., Sriwidodo, S., Maksum, I. P., & Rukayadi, Y. (2026). *In silico* based exploration of natural and synthetic antidiabetic compounds: A comprehensive review of computational approaches. *ADMET DMPK*, 14, 3070. DOI: 10.5599/admet.3070
31. Olaokun, O. O., & Zubair, M. S. (2023). Antidiabetic Activity, Molecular Docking, and ADMET Properties of Compounds Isolated from Bioactive Ethyl Acetate Fraction of Ficus lutea Leaf Extract. *Molecules*, 28 (2023) 7717. <https://doi.org/10.3390/molecules28237717>
32. Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron*, 99 (6), 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
33. Bhimanwar, R. S., & Mittal, A. (2021). TGR5 agonists for diabetes treatment: a patent review and clinical advancements (2012-present). *Expert Opin. Ther. Pat*, 32 (2), 191–209. <https://doi.org/10.1080/13543776.2022.1994551>
34. Enejoh, O. A., Okonkwo, C. H., Nortey, H., Kemiki, O. A., Moses, A., Mbaaji, F. N., Yusuf, A. S., & Awe, O. I. (2024). Machine learning and molecular dynamics simulations predict potential TGR5 agonists for type 2 diabetes treatment. *Frontiers in Chemistry*, 12, 1503593. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1503593>
35. Liu, M., Li, S., Zhou, X., Duan, X., Fu, X., Xing, S., & Han, W. (2026). Virtual screening and validation of dipeptidyl peptidase-IV inhibitory peptides from goat milk: Insights from molecular dynamics simulations and in vitro experiment. *J Dairy Sci*, 109 (6), 5869–5888. <https://doi.org/10.3168/jds.2025-27580>

36. Vamathevan, J., Clark, D., Czodrowski, P., Dunham, I., Ferran, E., Lee, G., Li, B., Madabhushi, A., Shah, P., Spitzer, M., & Zhao, S. (2019). Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 18 (6), 463–477. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0024-5>

37. Casey, R., Adelfio, A., Connolly, M., Wall, A., Holyer, I., & Khaldi, N. (2021). Discovery through Machine

Learning and Preclinical Validation of Novel Anti-Diabetic Peptides. *Biomedicines*, 9 (3), 276. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030276>

38. Odugbemi, A. I., Nyirenda, C., Christoffels, A., & Egieyeh S. A. (2024). Artificial intelligence in antidiabetic drug discovery: The advances in QSAR and the prediction of α -glucosidase inhibitors. *Comput Struct Biotechnol J*, 23, 2964–2977. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.07.003>

Адреса для листування: bekus@tdmu.edu.ua

I. R. Bekus, M. V. Kyryliv, O. I. Kachur, I. Ya. Krynytska
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

MOLECULAR DOCKING, ADMET ANALYSIS, AND VIRTUAL SCREENING IN THE STUDY OF ANTIDIABETIC AGENTS: A REVIEW OF CURRENT TRENDS

Summary

Introduction. Type 2 diabetes mellitus continues to be one of the most serious challenges facing healthcare systems. The prevalence of the disease is steadily increasing, while its complications adversely affect patients' quality of life. Today, the pharmacotherapy of T2 DM encompasses a wide range of drugs with different mechanisms of action; however, their use is often limited by undesirable side effects and insufficient long-term efficacy. This necessitates the search for new biologically active compounds with potential glucose-lowering properties. Therefore, computer-based modeling methods, collectively referred to as *in silico* approaches, are becoming increasingly relevant. These methods enable the analysis and rapid assessment of the glucose-lowering potential of a large number of compounds, reducing the cost and simplifying the labor-intensive process of identifying biologically active substances while minimizing the need for animal testing.

The aim of the study – to analyze and summarize current approaches to the application of *in silico* research methods, particularly molecular docking, ADMET analysis, and virtual screening, in the search for new biologically active compounds with potential glucose-lowering activity.

Research Methods. A critical analysis and systematization of scientific data on current approaches to the application of *in silico* research methods in the search for new biologically active compounds with potential glucose-lowering activity were conducted in accordance with the aim of the study. Information was searched using international scientific databases and platforms, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The selection was based on the following keywords: diabetes mellitus, *in silico* studies, molecular docking, ADMET analysis, and virtual screening. Content analysis and thematic classification methods were used to systematize the data.

Results and Discussion. A synthesis of the literature indicates that *in silico* methods play a key role in the discovery of new biologically active compounds with potential glucose-lowering activity. The application of molecular docking, ADMET analysis, and virtual screening makes it possible to predict ligand interactions with molecular targets, identify potential drug candidates, and optimize compound structures to achieve high affinity and specificity. Computer modeling also contributes to the identification of diagnostic markers and the investigation of fundamental biochemical processes. A promising direction for *in silico* research is the integration of virtual screening and ADMET analysis with experimental *in vitro* and *in vivo* methods to confirm the pharmacological activity of potential antidiabetic agents.

Conclusions. The use of modern *in silico* technologies is a strategically important tool in the development of new antidiabetic drugs, enabling the acceleration of the drug discovery process, reduction of costs, and minimization of ethical concerns associated with animal testing.

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus; antidiabetic agents; *in silico* studies; molecular docking; molecular dynamics; ADMET analysis; virtual screening.

Дата першого надходження статті до видання: 26.06.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 09.09.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.09.2026

ОГЛЯД