

금속-펩타이드 복합체 - 생명과정에서의 생체 이용 가능성 -

김 준 섭*

충청북도 증평군 대학로 61 한국교통대학교 생명공학과 27909

Metal-Peptide Complexes - Unraveling Bioavailability in Vital Biological Processes -

Jun-Sub Kim *

Department of Biotechnology, Korea National University of Transportation, Jeungpyeong 27909, Korea

ABSTRACT

Metals intricately orchestrate vital biological processes encompassing nutrition, developmental pathways, and pathophysiological phenomena. Essential minerals, including calcium (Ca), magnesium (Mg), iron (Fe), copper (Cu), and zinc (Zn), wield their influence through intricate mechanisms of transport and physiological absorption. The bioavailability of metals in the human body is intricately shaped by the interplay of metal-peptide complexes (MPCs) and diverse factors. The composition of metal ions emerges as a pivotal determinant of bioavailability, with ion charge, size, and reactivity standing as decisive factors. Considerable attention has converged upon the potential of metal-peptide complexes, heralding promising applications in addressing mineral deficiencies and fortifying health. This review navigates the scientific terrain to unravel the multifaceted potential of these complexes, with a keen focus on their role in alleviating deficiencies in elemental stalwarts such as calcium, zinc, and iron. The discourse extends to the nuanced realm of enhanced bioavailability, exploring how metal-peptide complexes may serve as potent agents in augmenting the body's access to these vital minerals.

Key words : metals in biological processes, metal-peptide complexes (MPCs), mineral deficiencies, bioavailability of metals

1. 서 론

금속들은 영양 및 발달 경로 등 다양한 생물 과정 및 조절에 중요하며, 칼슘(Ca), 마그네슘(Mg), 철(Fe), 구리(Cu), 아연(Zn) 등의 미네랄은 그들의 운반과 생리적 흡수과정을 통해 효과가 결정된다. 또한, 미토콘드리아 막에 존재하는 이중양성 금속 운반체의 발현과 그 역할은 미토콘드리아의 Fe^{2+} 및 Mn^{2+} 흡수에 매우 중요하다(1). 그러나 아연(Zn), 구리(Cu), 망간(Mn), 그리고 철(Fe) 등의 과도한 금속 농도는 세포 사망, 산화 스트레스, 그리고 미토콘드리아 기능에 간섭함으로써 신경퇴행을 일으킬 수 있다(2).

식이 흡수는 금속의 생체 이용 가능성에 중요한 과정이다. 식이 물질은 단백질과 같은 영양소를 포함하며, 이들은 유화, 거품, 점성 탄성, 그리고 오일/물 결합과 같은 훌륭한

기능을 가지고 있다(3). 소화 및 흡수된 단백질은 인간의 조직 구축과 에너지원의 중추를 형성한다. 최근의 연구 결과들은 단백질 가수분해물과 펩타이드가 고유의 단백질보다 더 쉽게 흡수되며, 향상된 생리학적 기능을 제공하는 더 좋은 대안임을 밝히고 있다(4). 또한, 이러한 펩타이드는 다양한 발달 및 건강 단계에서 필요한 영양을 대상으로 하는 음식 조성물에서의 유용성뿐만 아니라, 항암, 항산화, 저혈압, 항염증과 같은 다양한 병리 및 생리적 과정에 기능을 나타낸다(5).

인체 내에서 금속의 생체 이용은 금속-펩타이드 복합체(metal-peptide complexes, MPCs)의 메커니즘과 여러 잠재적 요소들이 영향을 미친다. 특히, 금속 이온의 화학물 구성은 이온의 전하, 크기, 반응성을 포함하여 생체 이용에 있어서 중요한 영향을 미친다. 더 높은 전하나 더 작은 크기를 가진 금속 이온과 결합한 펩타이드 복합체는 그렇지 않은 복합체

* junskim@ut.ac.kr

보다 생체 이용 가능성이 클 수 있다. 또한, MPC의 개발과 생체 이용 가능성은 펩타이드의 아미노산 서열에 크게 영향을 받는다. 히스티딘, 시스테인, 그리고 글루타메이트는 금속 이온과 높은 친화성을 가지며, 강력한 킬레이션 결합을 형성할 수 있는 세 가지 아미노산들이다. pH, 온도, 그리고 다른 식이 성분들의 존재뿐만 아니라 칼슘, 그리고 다른 미네랄들도 MPC의 생체 이용 가능성에 영향을 미칠 수 있는 매개 변수들이다. 또한, MPC의 흡수 가능성은 위장 환경에 의해 영향을 받을 수 있다. 소화계에서 단백질 분해 효소에 의해 펩타이드가 가수분해될 때 금속 이온이 방출되며, 이러한 금속 이온은 이후에 혈류로 흡수될 수 있다(6).

특정 금속이 부족한 경우 핵심 기관 및 기능의 장애로 인해 심각한 질환으로 이어질 수 있다. 예를 들어, 칼슘 결핍은 골다공증의 발달을 위한 조건을 만들기 위해 뼈에서 칼슘을 더 많이 운반하게 할 수 있으며, 철 결핍은 신체 활동 저하, 빈혈 및 유아 인지 기능 장애로 이어진다(7, 8). 따라서 이러한 금속들을 흡수와 이용 가능성을 향상시킨 펩타이드로 결합하는 것은 매우 유용한 연구가 될 수 있다. 펩타이드는 이온, 전자 측면체, 그리고 적절한 형태의 여러 아미노산 잔기를 가지고 있어서 이 중 양이온 미네랄과 쉽게 결합하여 그들의 용해도, 안정성 및 생체 이용 가능성을 향상시킬 수 있다(9, 10). 이러한 능력은 또한 자유 라디칼 및 다른 이종 양이온 금속 이온들이 주도하는 반응을 방지하고 종결하는 데에도 기여할 수 있다(11). 따라서 이 총설은 MPC의 다양한 이용 가능성에 대하여 논의하고자 한다.

II. 본 론

1. Metal to peptide ratio(MPR)

MPCs는 다양한 프로테아제를 이용하여 펩타이드 그룹을 분해하거나, Alaska pollock skin에서 유래한 펩타이드인 GPAGPHGPPG나 달걀 단백질에서 유래한 DKLPGFGDS (PO₄) IEAQ의 내부 단편과 같은 합성 펩타이드를 사용하여 제조될 수 있다(12, 13). 분석 방법에 따라 MPR은 상당한 차이를 보일 수 있으며, 프로테아제에 의해 분해된 펩타이드는 일반적으로 특정 합성 펩타이드보다 낮은 평균 친화도를 갖는다. 따라서 리간드 함량은 펩타이드가 모든 금속 이온 결합 부위에 도달할 수 있도록 메탈 함량보다 더 높아야 한다. MPR은 주로 몰 또는 질량 기준으로 표현되며, 리간드가 분자량이 큰 펩타이드의 조합인 경우 MPR은 질량/질량 비율로 표현되며, 합성 펩타이드나 분자의 분자량이 알려진 경우 몰 기준으로 표현되고 있다. 실험 조건에 따라 MPR은

1:1에서 40:1까지 다양하게 나타날 수 있으며, 이는 펩타이드의 강도, 리간드 및 금속 이온의 특성, 그리고 이전 분리 과정 등 다양한 변수에 의해 영향을 받는다. 그러나 리간드의 강한 결합으로 인해 때로는 금속 함량이 리간드 함량과 동일하거나 더 많을 수도 있다(6).

2. Confirming of MPC

다양한 기술을 사용하여 MPC의 형성을 확인하고 그 생체 이용도를 결정하는 과정에는 분광학, 질량 분광학 및 생체 내 연구가 필요하다. 이러한 기술은 친화도, 결합 메커니즘, 결합 부위, 분자 간 힘 및 분자의 구조 등을 분석하여 펩타이드가 금속 이온과 어떻게 상호작용하는지를 조사하게 된다(14).

X-선 회절(XRD), Fourier transform infrared(FTIR), 핵 자기 공명(NMR), 그리고 자외선 가시 분광기(UV-Vis spectroscopy)와 같은 분광기술은 금속 및 펩타이드 성분과 관련된 특징적인 구조 변화 및 흡수 또는 산란 피크를 확인함으로써 MPC의 형성을 확인하는 데 사용된다. 또한, inductively coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS), liquid chromatography-mass spectrometry(LC-MS), matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry(MALDI-MS)와 같은 질량 분광법 기술은 금속 및 펩타이드 성분의 존재를 확인하고 상대적인 비율을 결정하는 데 필요하다. Energy dispersive spectroscopy(EDS) 및 scanning electron microscopy(SEM)은 주로 폴리펩타이드 구조를 조사하는 데 사용되며, colorimetric assays를 통해 펩타이드의 금속 이온 킬레이션 능력을 평가할 수 있다(6).

Zn, Ca 및 Fe 등의 금속 이온은 많은 MPC 연구에서 흔히 사용되며, 특히 Fe²⁺ 이온이 주로 연구되었다. 생체 이용도는 금속 결합 친화도뿐만 아니라 MPC의 용해도를 유지할 수 있는 능력에 따라서도 결정되며, 금속 킬레이션 전후의 적외선 흡수 피크의 차이를 분석함으로써 결합 그룹을 확인할 수 있다.

3. Calcium

인체 내에서 Ca은 각 개인 체중의 약 1.5~2%를 차지하는 가장 풍부한 원소 중 하나이다. Ca은 대부분 뼈와 치아에서 인산염의 형태로 존재하며, 나머지는 소프트 조직, 세포 및 혈액의 이온 형태로 분포되어 있다(15). 특히 뼈 발달에 필수적인 Ca은 골다공증, 구루병, 경련 및 고혈압과 같은 질병과 관련된 중요한 요소로서, 세계적으로 Ca 결핍은 흔하게 발생하고, 특히 노인들 사이에서 더욱 두드러지게 나타

난다(16). 따라서 Ca 결핍 예방을 위해 아미노산 Ca 킬레이트 및 Ca 염과 같은 여러 Ca 보충제가 개발되어 왔다(17). 그러나 이러한 보충제들은 효과가 미흡하며 아미노산 흡수 방해, 부작용 및 강한 자극과 같은 문제를 유발할 수도 있다(18). 그 결과 더 적은 복잡성과 더 나은 효과를 내는 새로운 형태의 Ca 보충제가 필요한 상황이다. 특히 일부 펩타이드가 Ca 이온과 결합하여 이러한 복합체를 형성할 수 있는 펩타이드-Ca 킬레이트가 그 대안이 될 수 있다(19, 20).

현재까지 밀균(wheat germ), 돼지 뼈 콜라겐(pig-bone collagen), 알래스카 폴록 피부(Alaska pollock skin), 오이 씨앗(cucumber seeds), 틸라피아(tilapia) 및 닭발 육수 부산물(chicken-foot broth byproduct) 등에서 유래한 펩타이드-Ca 킬레이트는 음식 원료 Ca 결합 펩타이드의 일종으로 보고되었다(21-26). 이러한 펩타이드-Ca 킬레이트는 불용성 Ca 화합물의 생성을 줄이고 장을 통한 Ca 흡수를 증가시킨다(20). Ca 결합 펩타이드는 일반적으로 동물 및 식물 원료 모두에서 분리할 수 있다. 레몬 바질 종자 단백질, 대두 단백질, 녹두 단백질, 클로렐라 단백질은 식물성 단백질로부터 추출된 Ca 킬레이트 펩타이드이고(15, 27-29), 젓소 및 양뼈 콜라겐, 그리고 돼지 혈장 단백질은 동물성 단백질에서 추출된 Ca 킬레이트 펩타이드이다(30, 31). 이처럼 다양한 펩타이드가 칼슘 이온에 결합할 수 있는 능력이 있지만, 상업적 응용을 위해 더 높은 킬레이션 비율을 갖는 펩타이드를 찾는 연구는 향후 계속될 것으로 전망된다.

4. Zinc

인체 내에는 약 2~3 g의 Zn이 함유되어 있고(32), 이는 인체에서 두 번째로 풍부한 무기 미량 영양소 중 하나로 알려져 있다(33). Zn은 면역 기능, 단백질 합성, DNA 합성, 세포 성장 및 분화에 효과적으로 기여하며, 특히 어린이들을 포함한 여러 연령대에서 Zn 결핍은 신경학적 장애, 인지 장애, 식욕 부진 및 성장 속도 저하와 같은 부정적인 영향을 미칠 수 있다(34). 그럼에도 불구하고 세계적으로 많은 인구가 Zn 결핍과 싸우고 있으며(35), 특히 개발도상국에서는 영아, 어린이, 임산부 및 노년층에서 이러한 문제가 더 많이 나타난다. Zn은 체내 저장량이 제한되어 있어 필요한 양만큼 식이를 통해 지속적으로 공급되어야 한다(36). 광물 염은 Zn 보충제의 형태 중 하나이지만(37), 이러한 광물 염은 불용성 복합체의 생성과 같은 이유로 접근성이 낮으며, 또한 피타트, 탄닌 및 식이 섬유 등의 식품 성분에 의해 흡수가 제한될 수 있다(38). 게다가 Zn 염을 장기간 섭취하는 것은 위장관 자극 가능성 때문에 바람직하지 않을 수 있다(39).

음식에서 유래한 펩타이드는 Zn 이온과 결합할 수 있는 능력으로 인해 Zn 운반체로 간주될 수 있다(40). 펩타이드가 Zn 흡수를 증가시키는 데 미치는 영향에 대한 연구를 통해, 펩타이드-Zn 복합체로부터의 Zn 흡수가 광물 Zn 염보다 우수하다는 결과가 보고되었다(41). 또한, 여러 식재료로부터 유래한 펩타이드 및 가수분해 단백질이 Zn 이온과 결합할 수 있는 능력이 보고되었고(42), 우유, 유채씨, 은달, 호두, 카제인, 꿀, 병아리콩 등이 이러한 식재료에 속한다(20, 41-43). 펩타이드-Zn 복합체의 이점에도 불구하고 일부 요인들이 그 안정성에 영향을 미칠 수도 있다. 식품의 산 또는 알칼리 처리, 열 가공 및 설탕, 소금 또는 다른 영양소와의 반응과 같은 요인들은 Zn의 용해도 및 펩타이드-Zn 복합체의 흡수 속도를 감소시킬 수 있다(44). 다양한 위장관 프로테아제는 펩타이드의 아미노산 서열을 파괴하고 펩타이드-Zn 복합체의 생성을 종료시킬 수 있다(45). 따라서 향후 연구에서는 펩타이드-Zn 복합체의 제조 및 흡수에 중점을 두는 것 외에도 그 안정성에도 주목하여 Zn 공급 및 그 생체 이용 가능성을 향상시키는 연구로 진행될 것으로 전망된다.

5. Iron

Fe은 인간 영양에서 매우 중요한 미네랄로, cytochromes, myoglobin, 그리고 hemoglobin 등의 주요 단백질에서 핵심 구성 성분으로 작용한다(46). Fe은 다양한 생화학적 과정에서 여러 효소 반응의 활성화, 제어 및 조절을 담당한다. Fe의 기능 중에는 적혈구 생성, 전자 이동, 산소 및 이산화탄소의 운반, 세포 성장 조절, 세포 에너지 생산, 유전자 조절, 그리고 효소 작용 등이 있다(47). 따라서 Fe의 부족한 섭취는 피로, 약화, 무기력 등의 부정적인 건강 상태를 초래할 수 있다(48). 또한, Fe의 과다 섭취 역시 바람직하지 않다.

세계적으로 빈혈이 여전히 널리 퍼져 있기 때문에, Fe 결핍을 예방하기 위한 다양한 노력들이 이루어져 왔다. 여러 예방 방법 중 Fe 염을 사용하는 방법도 있지만(49), 이 방법은 Fe의 생체 이용률이 낮아서 사용의 한계를 가지고 있다(50).

펩타이드-Fe 복합체는 이러한 도전에 대응하기 위한 대안으로 제안되고 있다. Fe과 유기 화합물 간의 결합이 소화관에서 철을 효과적으로 보존시키는 연구가 보고되었으며(51), 우유로부터 유래된 카제인 단백질 펩타이드는 기존 카제인 단백질보다 Fe 킬레이트 활성이 훨씬 높고 Fe의 흡수도 증가시켰다(52). 펩타이드-Fe 복합체의 연구에서는 유청 단백질에서 유래된 펩타이드 중 Glu, Pro 및 Asp이 Fe과 결합하는 데 가장 효과적인 아미노산으로 확인되었다(53).

펩타이드의 구조와 아미노산 조성은 Fe 킬레이트 활성을 결정하는 데 중요한 역할을 하지만(54), 현재까지 Fe 킬레이트 펩타이드에 대한 연구는 극히 적으며, 이러한 펩타이드를 개발하기 위해 더 많은 연구가 필요해 보인다.

6. Magnesium

Mg은 인간에게 필수적인 요소 중 하나로, 다양한 건강 효과를 가지고 있다. Mg은 천식, 심장 질환, 당뇨병, 우울증, 그리고 불안과 같은 다양한 질병에 긍정적인 효과를 나타내지만, Mg 결핍은 관절 통증과 근육 경직을 유발한다(55). 이러한 중요성에도 불구하고, 대부분의 사람들이 권장 일일 Mg 섭취량을 충족하지 못하고 있는 것으로 추정된다. 여성의 경우 권장 섭취량은 320 mg이며, 남성의 경우 420 mg이다(56). 이 결핍의 이유는 식품 가공 중에 약 80%에서 90%의 Mg이 손실되기 때문이다(55). 그러므로 식이에서 Mg을 보호하는 방법을 찾는 것은 매우 중요한 연구이다. Mg은 단백질과의 결합이 약하기 때문에, Mg과 펩타이드의 결합도 매우 약할 것으로 예상된다(57). Mg 결핍에 대한 연구가 매우 적기 때문에, 펩타이드-Mg 복합체의 안정성을 연구하여 최적의 결합 펩타이드를 찾는 것은 매우 중요한 연구가 될 것이다. 최근 한 연구에 따르면 소의 뼈 콜라겐 펩타이드와의 Mg 복합체는 다른 이가 양이온인 철, 칼슘, 아연, 구리보다 항산화 특성이 훨씬 높게 나타났다(58).

7. Copper

Cu 또한 중요한 요소로, 결핍되면 심혈관 위험, 골다공증, 면역 시스템 기능 장애, 그리고 콜레스테롤 대사 이상이 나타난다(59). 또한, 고농도의 Cu 이온은 체내 축적과 세포 독성 유발로 이어질 수 있다(60). 따라서 신체 내에 Cu 이온을 적절하게 조절하여 방출시키는 방법은 결핍으로 야기되는 이상 반응들에 대한 효과적인 해결책이 될 수 있다. 몇 가지 리간드가 Cu 이온에 결합함으로써 치료 효과를 가진 복합체가 생성될 수 있음이 보고되었으며(61), 다양한 펩타이드-Cu 복합체가 때때로 건강에 긍정적이거나 부정적인 영향을 미칠 수 있다고 보고되고 있다. Cu와 일부 펩타이드 사이의 결합은 항암 또는 항균 효과를 일으키거나 약물의 운반체로 작용할 수 있지만, 반대로 일부 펩타이드와의 결합은 암, 세균성 질병 또는 신경퇴행성 질병이 오히려 유발될 수 있다. 이러한 긍정 및 부정적인 효과는 펩타이드-Cu 복합체에서 생성된 활성산소종(ROS)의 효과에 의존적인 것으로 보여진다(62).

트라이-아미노산 glycyl-l-histidyl-l-lysine은 Cu 이온과의

높은 친화성을 보여주며, 피부 회복, 손상된 조직 재건 및 골 치유와 같은 긍정적 효과가 있음이 보고되고 있다(63). 펩타이드-Cu 이온 결합의 주요 위치는 히스티딘 잔기이며, 펩타이드 서열 내의 히스티딘 위치는 펩타이드-Cu 복합체의 특성을 결정하는 중요한 요소로 작용한다(64).

III. 결론

MPCs는 여러 필수 미네랄인 Ca, Zn, Fe, Mg, 그리고 Cu의 흡수와 생체 이용 가능성을 향상시킬 수 있는 매우 효과적인 전략이다. 특히, MPCs는 기존 금속 결합 단백질에 비해 흡수능력과 생리적 기능 면에서 뛰어난 대안임이 입증되고 있다. 최근, 금속-펩타이드 복합체의 연구는 미네랄 흡수 및 생체 이용 가능성에 대한 새로운 통로를 열고 있으며, 향후 연구에서는 안정성, 효율성, 그리고 잠재적인 부작용에 대한 더 깊은 이해를 바탕으로 *in vitro*부터 *in vivo*에 이르는 폭넓은 연구들로 산업으로의 응용까지 도전할 것으로 전망한다.

사 사

이 논문은 2023년도 한국교통대학교 교내학술연구비의 지원을 받아 수행한 연구임.

참고문헌

1. Wolff NA, Garrick MD, Zhao L, et al. (2018) A role for divalent metal transporter (DMT1) in mitochondrial uptake of iron and manganese. *Scientific Reports*. 8, 211.
2. Mezzaroba L, Alfieri DF, Simão ANC, Reiche EMV. (2019) The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*. 74, 230-41.
3. Walters ME, Udenigwe CC, Tsopmo A. (2018) Structural characterization and functional properties of proteins from oat milling fractions. *J American Oil Chem Soc*. 95, 991-1000.
4. Ashaolu TJ, Yantiam N, Yupanqui CT. (2017) Immunomodulatory effects of pepsin-educed soy protein hydrolysate in rats and murine cells. *Funct Foods Health Dis*. 7, 889-900.
5. Abdel-Hamid M, Otte J, De Gobba C, Osman A, Hamad

- E. (2017) Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and antioxidant capacity of bioactive peptides derived from enzymatic hydrolysis of buffalo milk proteins. *Int Dairy J.* 66, 91~8.
6. Ashaolu TJ, Lee CC, Ashaolu JO, Pourjafar H, Jafari SM. (2023) Metal-binding peptides and their potential to enhance the absorption and bioavailability of minerals. *Food Chem.* 428, 136678.
7. Vuralli D. (2019) Clinical approach to hypocalcemia in newborn period and infancy: Who should be treated?. *Int J Pediatr.* 2019, 4318075.
8. Means RT. (2020) Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutr.* 12, 447.
9. Wu W, Yang Y, Sun N, Bao Z, Lin S. (2020) Food protein-derived iron-chelating peptides: The binding mode and promotive effects of iron bioavailability. *Food Res Int.* 131, 108976.
10. Esfandi R, Willmore WG, Tsopmo A. (2019) Peptidomic analysis of hydrolyzed oat bran proteins, and their *in vitro* antioxidant and metal chelating properties. *Food Chem.* 279, 49~57.
11. Chim-Chi Y, Gallegos-Tintoré S, Jiménez-Martínez C, Dávila-Ortiz G, Chel-Guerrero L. (2018) Antioxidant capacity of Mexican chia (*Salvia hispanica* L.) protein hydrolyzates. *J Food Meas Charact.* 12, 323~31.
12. Chen Q, Guo L, Du F, et al. (2017) The chelating peptide (GPAGPHGPPG) derived from Alaska pollock skin enhances calcium, zinc and iron transport in Caco-2 cells. *Int J Food Sci Technol.* 52, 1283~90.
13. Liu YF, Oey I, Bremer P, Carne A, Silcock P. (2018) Bioactive peptides derived from egg proteins: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 58, 2508~30.
14. Tian Q, Fan Y, Hao L, et al. (2023) A comprehensive review of calcium and ferrous ions chelating peptides: Preparation, structure and transport pathways. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 63, 4418~30.
15. Kheeree N, Kuptawach K, Puthong S, et al. (2022) Discovery of calcium-binding peptides derived from defatted lemon basil seeds with enhanced calcium uptake in human intestinal epithelial cells, Caco-2. *Scientific Reports.* 12, 4659.
16. Zhang P, Zheng CB, Chen Z, Liu XY. (2022) The role of calcium channels in human health and disease. *Front Mol Biosci.* 9, 834108.
17. Guo D, He H, Zhao M, Zhang G, Hou T. (2020) Desalted duck egg white peptides promoted osteogenesis via wnt/ β -catenin signal pathway. *J Food Sci.* 85, 834~42.
18. Aditya S, Stephen J, Radhakrishnan M. (2021) Utilization of eggshell waste in calcium-fortified foods and other industrial applications: A review. *Trends Food Sci Technol.* 115, 422~32.
19. Wu W, Li B, Hou H, Zhang H, Zhao X. (2017) Isolation and identification of calcium-chelating peptides from Pacific cod skin gelatin and their binding properties with calcium. *Food Funct.* 8, 4441~8.
20. Katimba HA, Wang R, Cheng C (2023) Current findings support the potential use of bioactive peptides in enhancing zinc absorption in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 63, 3959~79.
21. Wang L, Ding Y, Zhang X, et al. (2018) Isolation of a novel calcium-binding peptide from wheat germ protein hydrolysates and the prediction for its mechanism of combination. *Food Chem.* 239, 416~26.
22. Wu W, He L, Liang Y, et al. (2019) Preparation process optimization of pig bone collagen peptide-calcium chelate using response surface methodology and its structural characterization and stability analysis. *Food Chem.* 284, 80~9.
23. Luo J, Zhou Z, Yao X, Fu Y. (2020) Mineral-chelating peptides derived from fish collagen: Preparation, bioactivity and bioavailability. *Lwt.* 134, 110209.
24. Wang X, Gao A, Chen Y, Zhang X, Li S, Chen Y. (2017) Preparation of cucumber seed peptide-calcium chelate by liquid state fermentation and its characterization. *Food Chem.* 229, 487~94.
25. Bingtong L, Yongliang Z, Liping S. (2020) Identification and characterization of the peptides with calcium-binding capacity from tilapia (*Oreochromis niloticus*) skin gelatin enzymatic hydrolysates. *J Food Sci.* 85, 114~22.
26. Malison A, Arpanutud P, Keeratipibul S. (2021) Chicken

- foot broth byproduct: A new source for highly effective peptide-calcium chelate. *Food Chemistry*, 345, 128713.
27. Yu Y, Li X, Zheng M, et al. (2023) The potential benefits and mechanisms of protein nutritional intervention on bone health improvement. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 19, 1~15.
 28. Budseekoad S, Yupanqui CT, Sirinupong N, et al. (2018) Structural and functional characterization of calcium and iron-binding peptides from mung bean protein hydrolysate. *J Funct Foods*, 49, 333~41.
 29. Hua P, Xiong Y, Yu Z, Liu B, Zhao L. (2019) Effect of *Chlorella pyrenoidosa* protein hydrolysate-calcium chelate on calcium absorption metabolism and gut microbiota composition in low-calcium diet-fed rats. *Marine Drugs*. 17, 348.
 30. Zhang H, Zhao L, Shen Q, et al. (2021) Preparation of cattle bone collagen peptides-calcium chelate and its structural characterization and stability. *Lwt*. 144, 111264.
 31. Sun X, Ruan S, Zhuang Y, Sun L. (2021) Anti-osteoporosis effect and purification of peptides with high calcium-binding capacity from walnut protein hydrolysates. *Food Funct*. 12, 8454~66.
 32. Trame S, Wessels I, Haase H, Rink L. (2018) A short 18 items food frequency questionnaire biochemically validated to estimate zinc status in humans. *J Trace Elem Med Biol*. 49, 285~95.
 33. Hershinkel M. (2018) The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, in health and disease. *Int J Mol Sci*. 19, 439.
 34. Wang D, Liu K, Cui P, et al. (2020) Egg-white-derived antioxidant peptide as an efficient nanocarrier for zinc delivery through the gastrointestinal system. *J Agric Food Chem*. 68, 2232~9.
 35. Khan ST, Malik A, Alwarthan A, Shaik MR. (2022) The enormity of the zinc deficiency problem and available solutions; an overview. *Arabian J Chem*. 15, 103668.
 36. Sunuwar L, Gilad D, Hershinkel M. (2017) The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, in health and disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 22, 1469~92.
 37. Hurrell RF. (2022) Ensuring the efficacious iron fortification of foods: A tale of two barriers. *Nutr*. 14, 1609.
 38. Gibson RS, Raboy V, King JC. (2018) Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutr Rev*. 76, 793~804.
 39. Syam A, Sari NP, Thaha AR, et al. (2020) The effect of pumpkin seed flour (*Cucurbita moschata* Durh) on zinc serum levels in malnourished Wistar rats. *Enferm Clin*. 30, 337~40.
 40. Udechukwu MC, Downey B, Udenigwe CC. (2018) Influence of structural and surface properties of whey-derived peptides on zinc-chelating capacity, and *in vitro* gastric stability and bioaccessibility of the zinc-peptide complexes. *Food Chem*. 240, 1227~32.
 41. Feng Y, Zhang J, Miao Y, et al. (2019) Prevention of zinc precipitation with calcium phosphate by casein hydrolysate improves zinc absorption in mouse small intestine *ex vivo* via a nanoparticle-mediated mechanism. *J Agric Food Chem*. 68, 652~9.
 42. Li J, Gong C, Wang Z, et al. (2019) Oyster-derived zinc-binding peptide modified by plastein reaction via zinc chelation promotes the intestinal absorption of zinc. *Marine Drugs*. 17, 341.
 43. Sun ML, Zhang Q, Ma Q, et al. (2018) Affinity purification of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides from *Volutharpa ampullacea* Perryi protein hydrolysate using Zn-SBA-15 immobilized ACE. *Eur Food Res Technol*. 244, 457~68.
 44. Singh BP, Vij S. (2018) *In vitro* stability of bioactive peptides derived from fermented soy milk against heat treatment, pH and gastrointestinal enzymes. *Lwt*. 91, 303~7.
 45. Wang K, Luo Q, Hong H, Liu H, Luo Y. (2021) Novel antioxidant and ACE inhibitory peptide identified from *Arthrospira platensis* protein and stability against thermal/pH treatments and simulated gastrointestinal digestion. *Food Res Int*. 139, 109908.
 46. Rahate KA, Madhumita M, Prabhakar PK. (2021) Nutritional composition, anti-nutritional factors, pretreatments-cum-processing impact and food formulation potential of faba bean (*Vicia faba* L.): A comprehensive

- review. *Lwt.* 138, 110796.
47. Gharibzahedi SMT, Jafari SM. (2017) The importance of minerals in human nutrition: Bioavailability, food fortification, processing effects and nanoencapsulation. *Trends Food Sci Technol.* 62, 119~32.
48. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, et al. (2021) Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990~2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 14, 1~16.
49. Verna G, Sila A, Liso M, et al. (2021) Iron-enriched nutritional supplements for the 2030 pharmacy shelves. *Nutr.* 13, 378.
50. Athira S, Mann B, Sharma R, Pothuraju R, Bajaj RK. (2021) Preparation and characterization of iron-chelating peptides from whey protein: An alternative approach for chemical iron fortification. *Food Res Int.* 141, 110133.
51. Shi S, Wang Z, Shen L, Xiao H. (2022) Synthetic biology: A new frontier in food production. *Trends Biotechnol.* 40, 781~803.
52. Cao Y, Miao J, Liu G, et al. (2017) Bioactive peptides isolated from casein phosphopeptides enhance calcium and magnesium uptake in Caco-2 cell monolayers. *J Agric Food Chem.* 65, 2307~14.
53. Corrochano AR, Buckin V, Kelly PM, Giblin L. (2018) Invited review: Whey proteins as antioxidants and promoters of cellular antioxidant pathways. *J Dairy Sci.* 101, 4747~61.
54. Irankunda R, Camaño Echavarría JA, Paris C, et al. (2022) Metal-chelating peptides separation using immobilized metal ion affinity chromatography: Experimental methodology and simulation. *Separations.* 9, 370.
55. Szymoniak L, Claveau-Mallet D, Haddad M, Barbeau B. (2022). Application of magnesium oxide media for remineralization and removal of divalent metals in drinking water treatment: A review. *Water.* 14, 633.
56. Mazidi M, Rezaie P, Banach M. (2018) Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 14, 707~16.
57. Shalev DE. (2022) Studying peptide-metal ion complex structures by solution-state NMR. *Int J Mol Sci.* 23, 15957.
58. Zhang C, Du B, Song Z, Deng G, Shi Y, Li T, Huang Y. (2023) Antioxidant activity analysis of collagen peptide-magnesium chelate. *Polym Test.* 117, 107822.
59. Tsang T, Davis CI, Brady DC. (2021) Copper biology. *Curr Biol.* 31, R421~R427.
60. Zhang J, Zou Z, Wang B, et al. (2018) Lysosomal deposition of copper oxide nanoparticles triggers HUVEC cells death. *Biomater.* 161, 228~39.
61. Denoyer D, Clatworthy SA, Cater MA. (2018) Copper complexes in cancer therapy. *Met Ions Life Sci.* 18.
62. Komarnicka UK, Lesiów MK, Witwicki M, Bieńko A. (2022) The bright and dark sides of reactive oxygen species generated by copper-peptide complexes. *Separations.* 9, 73.
63. Wehbe M, Leung AW, Abrams MJ, Orvig C, Bally MB. (2017) A perspective: Can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics?. *Dalton Trans.* 46, 10758~73.
64. Liu G, Xia N, Tian L, Sun Z, Liu L. (2022) Progress in the development of biosensors based on peptide: Copper coordination interaction. *Biosensors.* 12, 809.

Received Nov. 6, 2023, Revised Dec. 4, 2023, Accepted Dec. 12, 2023