

# 타액 단백질의 기능 및 구조 연구의 임상적 적용

서울대학교 치과대학 구강내과 · 진단학 교실

고 홍 섭

## 목 차

### I. 서 론

### II. 본 론

1. 타액의 기능에 관한 주요 개념
2. 타액내 단백질 연구 결과의 임상적 적용
  - (1) 인공타액의 개발
  - (2) 약물송달체계의 개발
  - (3) 유전자 치료법

### III. 결 론

참고문헌  
영문초록

### I. 서 론

타액내에 존재하는 단백질과 당단백질의 기능과 구조를 연구하는 목적은 궁극적으로는 이로부터 얻어진 지식을 구강 질환 및 전신 질환의 진단 및 예후 추정, 인공타액의 개발, 그리고 국소 백신의 개발과 같은 임상적인 부분에 활용하고자 하는 것이다. 다음은 위의 목적에 적용될 수 있는 최근까지의 연구 결과와 최근 연구 동향을 소개하는데 있다. 이러한 내용을 살펴봄으로써 지금까지의 연구 결과에 대한 이해뿐만 아니라 타액에 관한 미래 연구의 방향을 알 수 있을 것이다.

타액의 생물학적 성질에 관한 초기연구는 정제되지 않은 전타액을 사용하여 이루어졌으며, 그 이후로는 개별 타액선에서 분리된 타액을 이

용한 연구가, 더 나아가서는 면역학적, 분자생물학적 방법과 같은 미세분석 술식의 개발로 인해 소타액선 분비 물질을 이용한 연구가 가능하게 되었다. 1980년대와 1990년대를 거치면서 타액내의 많은 주요 물질들이 분리정제되었고 그 생화학적 특성이 규명되었다. 현재에는 타액내 고분자 점액소(high-molecular-weight mucin : MG1)를 제외하고는 주요 단백질 및 당단백질의 일차 아미노산 서열이 모두 밝혀져 있으며, MG1의 경우에도 부분적 서열이 알려져 있다. 이러한 정보는 자동화된 단백질 서열분석기나 DNA 서열분석을 통한 것이며, 역시 미세분석 기술과 분자생물학적 술식의 급속한 발전에 기인한 것이다. 고도로 정제되고 생화학적 특성이 잘 규명된 물질의 다량 확보가 가능해지면서 개개 물질내의 생활성 영역을 발견하고, 생활성 영역의 구조와 기능과의 관련성을 알아내기 위한 연구들이 시행되었다. 이러한 연구는 조사하고자 하는 물질의 크기가 작은 경우에는 펩타이드 합성을 통하여, 물질의 크기가 큰 경우에는 펩타이드 합성 이외에도 site-directed mutagenesis와 같은 분자생물학적 기법을 통하여 1980년대 중반부터 현재까지도 활발히 시행되고 있다.

### II. 본 론

#### 1. 타액의 기능에 관한 주요 개념

최근까지의 타액내 물질의 구조와 기능에 관

한 연구로부터 얻어진 가장 중요한 정보로는 타액의 기능에 적용될 수 있는 일반적이고 공통적인 원칙이나 개념을 들 수 있다<sup>1)</sup>. 이러한 개념은 1991년 개척된 심포지움인 Comtemporary Developments in Salivary Research에서 제시된 것으로 다음의 내용은 이를 정리, 보완한 것이다. 이러한 개념의 이해는 타액에 관한 미래 연구 방향을 잡는데 매우 중요한 요점이다. 하지만 다른 영역의 연구와 마찬가지로 이러한 대부분의 연구는 정제된 물질을 이용하여 *in vitro* 상태에서 얻은 결과이며 이 결과가 실제로 구강내에서 적용될 수 있는지를 알기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

우선 첫 번째 개념은 특정물질이 생물학적 기능을 발휘하는데는 특정 형태나 삼차원적인 구조의 유지(conformational requirements)가 필수적이라는 것이다. 이러한 사실은 proline-rich proteins(PRP)이 용액 상태에서는 세균에 잘 부착하지 않지만, PRPs가 고체면에 부착된 상태에서는 세균에 잘 부착한다는 실험으로 증명되었다<sup>2)</sup>. 즉, PRPs가 고체면에 부착한 후 감추어져 있던 수용기(cryptotope : hidden receptor)가 노출된다는 것이다. 그후, acidic PRPs의 C-terminal 149-150째에 있는 Pro-Gln 부분이 구강내 균주에 대한 cryptotope으로 작용할 가능성이 있음이 보고되었다<sup>3)</sup>. 또, 다른 예로는 amylase를 들 수 있다. Amylase는 전통적 기능인 녹말의 분해작용 이외에도 streptococci와 hydroxyapatite에 부착을 하는 기능이 있어 구강내 미생물의 조절 및 치면세균막 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다<sup>4-9)</sup>. 하지만 amylase의 disulfide bond를 끊으면 이러한 기능에 중요한 역할을 하는 구조적 안정이 파괴되고 결국 생물학적 기능을 발휘하지 못한다<sup>5)</sup>.

두번째 개념은 대부분의 타액내 물질이 여러 기능을 수행한다(multifunctionality)는 것이다. 예를 들면 큰 물질인 mucins는 윤활, 경조직 및 연조직 부착기능이 있을 뿐만 아니라 세균, 진균 및 바이러스와도 상호작용한다<sup>10)</sup>. Statherins과 같은 작은 물질은 석회화, 윤활 기능 및 세균과의 작용에 관계한다<sup>2,11-13)</sup>. 또, PRPs는 경조직 및

연조직 부착, 세균과 상호작용 이외에도 석회화 기능을 가지고 있다<sup>11)</sup>. 개개 물질에 의해 나타나는 여러 기능은 각각 특정 생활성 영역 때문일 수도 있고 전체 물질 자체 때문일 수도 있다. 타액내 주요 물질의 생활성 영역과 해당 기능을 요약한 문헌이 보고된 바 있다<sup>14)</sup>. 이 분야에 대한 연구는 여전히 활발히 진행중이다.

세번째 개념은 타액은 구강내에서 기능 유지에 필요한 물질에 관한 한 이미 여유기능상태(redundancy)에 있다는 것이다. 즉, 타액내 많은 물질들의 기능이 겹친다는 것이며, 이는 물질사이의 기능적 상호보상 관계를 나타낸다. 이는 질환자 뿐만 아니라 정상인을 대상으로 한 여러 횡적연구에서 왜 타액내 여러 물질들의 농도가 큰 차이를 보이는가에 대한 하나의 이유가 될 수 있으며<sup>10)</sup>, 특정 구강 및 전신 질환의 상태와 타액내 특정 물질의 변화와의 관련성을 설명하기 어려운 이유가 될 수 있을 것이다. 하나의 예로서 statherins, acidic PRPs, histatins, cystatins, mucins, amylase 같은 여러 타액물질들이 calcium phosphate salts의 침전을 저해할 수 있다<sup>7)</sup>. 만약 어떤 사람의 statherins 농도가 낮다면 다른 물질에 의해 보상이 가능할 수 있을 것이다. 미세 분석법과 면역학적 시약을 이용하여 실제로 기능의 보상이 있는지를 알아보는 것은 흥미있는 작업이 될 것이다.

다음으로는 양면기능성(amphifunctionality)의 개념을 들 수 있다. 이는 한 물질이 보호 작용 뿐만 아니라 유해 작용도 같이 가질 수 있음을 의미한다. 이러한 양면기능적 행동은 구강내에서 물질이 존재하는 위치에 영향을 받을 수 있다. 예를 들면 amylase는 용액내에서 다양한 균주와 반응하여 구강내 청정작용을 촉진시키는 보호 작용이 있는 반면<sup>4)</sup>, amylase가 치아면에 부착하면 세균의 부착을 촉진시키고 음식물 속의 녹말을 엿당으로 분해하여 세균의 산 생성을 증가시키며 치아우식증이 일어나기 쉬운 환경을 만든다<sup>8)</sup>. 이러한 위치 변화에 따른 기능의 차이는 *in vitro*에서의 연구시 고체면에서의 연구(solid-phase assay) 결과와 용액 상태에서의 연구(solution-phase assay) 결과를 비교 분석해 보

아야 하는 중요한 이유가 된다.

마지막으로 타액내의 여러 다른 물질 사이의 기능적 결합(complexing) 가능성을 생각해 보아야 한다. 타액내 물질이 구강내로 분비된 후 타액내 같은 물질사이의 동형성(homotypic) 결합과 다른 물질사이의 이형성(heterotypic) 결합 가능성이 있다. 더욱이 타액내 물질은 분비된 후 구강내에서 혈청 및 세균에 의해 유래된 여러 효소에 의해 작은 물질로 분해될 수 있을 것이고, 이렇게 분해된 물질은 역시 다른 물질과 결합할 수 있을 것이다. 중요한 점은 이러한 결합체가 결합체를 형성하는 개개 물질이 보유한 기능보다 추가적인 기능을 보유할 수 있다는 점이다. 예를 들면 mucin oligomer의 형성은 윤활 및 점탄성과 같은 유동학적 성질을 수행하는데 도움이 되며<sup>15)</sup>, 구강내 조직에 부착하는 기능을 가진 mucins는 sIgA, lysozyme, cystatins, histatins와 같은 항균물질과 이형성 결합체를 형성하여 타액-조직 접촉면에서 항균물질의 농도를 증가시킬 수 있을 것이다<sup>10,16,17)</sup>. 이러한 결합체 형성의 가능성을 살펴보면 분자생물학적 기법을 이용한 chimera 물질의 생산과 그 기능에 관한 연구에 관심을 두는 이유를 알 수 있을 것이다.

## 2. 타액내 단백질 연구 결과의 임상적 적용

이상의 개념을 바탕으로 인공타액 및 국소백신의 개발, 타액내 물질을 이용한 약물 송달체계의 개발과 같은 임상적 적용의 가능성을 살펴보고, 마지막으로 미래의 치료법으로 주목받고 있는 유전자 치료법을 살펴보고자 한다.

### (1) 인공타액의 개발

구강건조증의 치료는 정확한 진단 후에 실시되어야 한다. 진단은 환자의 불편감 및 이에 상응하는 구강내의 징후에 대한 검사와 더불어 이전의 약물 복용 및 전신 질환 병력에 대한 문진을 필수적으로 하여야 할 것이다<sup>18)</sup>. 일반적으로 심각한 염증 반응 및 종양의 가능성이 없이 구강건조증을 보인다면 우선 타액분비율을 측정하여야 한다. 이때 비자극시와 자극시 분비되는 전

타액의 분비율을 모두 측정하는 것이 중요하다. 비자극시와 자극시의 타액분비율이 모두 감소되어 있는 사람은 비반응자(non-responder)로, 비자극시에는 감소되어 있으나 자극시에는 어느 정도의 타액 분비를 보이는 사람은 반응자(responder)로 구분될 수 있다<sup>19)</sup>. 어느 정도의 타액분비기능이 남아있는 반응자에게는 구연산이나 pilocarpine 같은 약물을 이용하여 분비를 촉진하는 내원성 치료(intrinsic therapy)가 시행될 수 있을 것이다. 하지만 타액생성능력이 거의 소실된 비반응자에게는 인공타액과 같은 타액대체 물질을 이용하는 외원성 치료(extrinsic therapy)가 필요하다<sup>20)</sup>. 이러한 외원성 치료가 필요한 비반응자는 대부분 악성종양 때문에 두경부에 방사선 치료를 받은 환자이거나 Sjögren's syndrome 환자인 경우가 많다. 물론 이러한 환자들도 완전한 상태의 비반응자가 될 때까지는 반응자와 같이 치료하거나 두가지 치료법을 혼용할 수 있을 것이다.

위의 두가지 치료법 중 타액내 물질의 구조와 기능에 관한 연구 결과는 외원성 치료 물질의 개발 즉 인공타액의 개발에 활용될 수 있을 것이다. 현재 인공타액으로 가장 많이 사용되는 제제는 carboxymethylcellulose(CMC)에 전해질, 불소, 보존제 등을 섞은 혼합물로서 선진외국뿐만 아니라 우리나라에서도 시판되고 있다. 이러한 제제는 맛이 좋지 않고, 미끌거리는 느낌이 많아 환자에게 불쾌감을 주며, 구강점막을 자극할 수 있다. 하지만 구강내 국소도포제의 가장 큰 단점은 구강내 잔유정도가 낮다는 점이다. 즉, 피부와는 달리 연하작용 때문에 필요한 약물량을 지속적으로 유지할 수 없으므로 불편감을 느낄 때마다 약물을 조금씩 반복적으로 적용해야 한다는 점이다. 그러므로 더 좋은 치료제는 윤활력, 점조도, 습윤성이 인체 타액과 유사하고 조직부착력이 좋아 구강내에 오래 잔존하며, 항균능력을 지녀야 한다. 또, 구강내의 특정면(치아면 혹은 점막면)에 선택적으로 접근할 수 있어, 원하는 부위에서 원하는 효과를 극대화할 수 있으면 좋을 것이다. 타액 단백질과 당단백질의 생물학적 기능과 화학적, 물리적 특성에 대한 연구는

인체에 유용한 보호기능을 가지는 복합 물질을 디자인하고 합성하는데 이용될 수 있을 것이며, 이러한 접근법은 인체타액과 비교될 만한 우수한 기능을 갖춘 타액대체물질을 가능하게 할 것이다.

위의 개념에 입각하여 인공물질의 단점을 줄이기 위한 시도로서, 유럽에서 소의 악하선이나 돼지의 위추출물로부터 나온 mucin을 사용한 타액대체제를 개발, 시판하여 어느 정도의 성공을 보고한 임상연구가 있으나<sup>21,22)</sup> 미국 및 국내에서는 시판되지 않고 있다. 현재로서는 시판되는 모든 상품이 증상을 완화시키기에는 불완전하다고 할 수 있으며 더욱 큰 난점은 개개인에 따라, 실험군에 따라 차이가 난다는 점이다. 예를 들면 같은 종류의 타액대체 물질에 대해서도 두경부 종양때문에 방사선 치료를 받은 사람은 Sjögren's syndrome 환자와는 다른 반응을 보인다. 이는 아마 타액내에 부족한 물질의 종류가 달라서 생기는 현상으로 설명할 수 있을 것이다. 이러한 사실은 환자군마다 다른 성분의 타액대체제가 필요하다는 것을 암시해 준다.

인공타액의 사용은 구강내 표면에 대한 단백질의 적용이라 할 수 있으며 타액내 단백질의 구조와 기능과의 관련성에 관한 정보를 필요로 한다. 최근 histatin 5의 생활성 영역<sup>23)</sup>과 amylase의 구조<sup>24)</sup>가 보고되었다. 이러한 유형의 연구는 아주 고도로 순수하게 정제된 다량의 재조합 타액 단백질의 확보가 가능해짐으로 인해 아주 가까운 미래에 활발해 질 것이다. 또, 재조합 분자 물질이 실험실에서 개발될 수 있을 것이다. 우선 전체 분자물질이나 특정 생활성 영역을 제조할 수 있을 것이며, 다음으로는 여러 기능을 보유한 chimeric 분자가 디자인 될 수 있을 것이다. 이미 cystatin/histatin 결합단백질이 보고된 바 있다<sup>25)</sup>. 이러한 결합단백질의 제조 이유는 각각 물질이 가지고 있는 광범위한 항균작용 뿐만 아니라 단백질분해작용으로부터 항균물질을 보호하는 작용으로 인해 항균작용을 극대화 할 수 있다는 점이다. 또 다른 예로는 histatin/proline-rich protein 결합 단백질을 들 수 있는데, 이는 PRPs가 구강상피세포 transglutaminase에 의해 구강

점막에 공유결합하는 기능을 가지고 있으므로<sup>26)</sup> histatin의 항진균 효과가 점막부위에 오래 지속되고 극대화 될 수 있다는 개념에 근거한 것이다. 마지막으로 생활성 기능을 가진 탄수화물 영역의 입체구조와 유사한 구조를 가지는 펩타이드 합성을 생각해 볼 수 있다. 타액내 mucins 중의 하나인 MUC7(MG2 : low-molecular-weight mucin)의 삼탄당 구조(NeuAc2,3Galβ1,3GalNAc)는 *Streptococcus gordonii*와 결합한다<sup>27)</sup>. 만약 *S. gordonii*의 표면에 결합한 상태에서의 삼탄당의 삼차원적 구조가 결정되면, 이러한 구조를 모방한 펩타이드를 디자인하고 합성하는 것이 가능할 것이다. 이러한 물질은 치면세균막 매개 질환에 이완되기 쉬운 사람의 구강세균을 조절하는데 사용될 수 있을 것이다.

## (2) 약물송달체계의 개발

타액내 MUC7과 PRPs가 구강점막에 선택적으로 부착되고 그 부착 과정이 상피세포의 transglutaminase에 의한 공유결합에 의한다는 보고<sup>26)</sup>를 고려해 볼 때 구강점막 pellicle의 특정 수용기를 부착 대상으로 하는 약물 운반체의 디자인을 생각해 볼 수 있다. 가장 가능성이 있는 부착 대상 부위로는 구강점막 pellicle에 있는 mucin의 oligosaccharides 부위나 세포표면 glycoconjugates이다. 양쪽 부위가 구조적으로 유사하다면 하나의 약물 운반체로 양쪽 모두에 약물을 부착시킬 수 있어 약물의 효과를 극대화시킬 수 있을 것이다. 이는 구강내 국소 투여 약물의 최대 단점인 잔유시간 감소 문제를 해결할 수 있는 대안중 하나이다. 약물 운반체로서 가능성이 있는 물질은 항체, 세균표면의 부착소, lectins 등에서 발견될 수 있을 것이다<sup>28)</sup>. 앞부분에서 언급한 PRPs를 약물 운반체로 한 chimera 단백질도 이러한 기능에 입각한 개념이다.

그외에도 기존에 타액대체제로 사용되고 있는 cellulose derivatives나 polyethylene glycol 같은 bioadhesive polymers도 mucin에 부착하는 성질을 가지고 있으므로, 구강점막 자극 가능성과 같은 이러한 물질이 가지고 있는 단점을 보완하면서 구강점막면의 특정 수용기에 약물을 전

달할 수 있는 활성 부분을 가진 polymer의 개발이 필요하다. 현재로서는 녹말을 변형시킨 물질이나 poly-L-lysine 같은 물질이 가능성을 인정받고 있다<sup>28)</sup>.

### (3) 유전자 치료법

유전자 치료법은 또 다른 형태의 내원성 접근법으로, 타액선에 유전자를 투여하는 치료법은 아직 가능성만을 인정받고 있다<sup>29)</sup>. 유전자 치료법의 용도로는 타액선 질환을 치료하기 위하여 유전자를 투여하는 것과 유전자 조작에 의해 약리 작용을 하는 치료 물질을 타액내 분비시킴으로써 구강과 상부 소화관에 약물을 투여하고자 하는 것이다<sup>30)</sup>. 즉, 이는 타액선의 고유한 생합성 능력의 조절을 통하여 기능의 대체와 보강을 일으키는 것이다. 타액내의 가장 중요한 요소인 물, 전해질, 단백질의 유전학적 조작은 주 연구대상이며, immortalized cell lines이나 transgenic animal 같은 모형을 이용하여 크게 활성화 될 것이다. 이러한 연구들은 아직 실험단계에 있지만, 미래에는 암이나 후천성 면역결핍증과 관련된 캔디다증 같은 구강질환의 치료에 이용될 가능성이 있다.

## III. 결 론

현재 타액 연구는 축척된 기초지식을 임상에 적용하고자 하는 분기점에 와 있다. 최근의 단백질화학 및 분자생물학, 구조생물학 분야의 진보된 방법을 통한 타액연구는 타액의 적절한 기능을 위해서는 특정 구조적 요구도가 있음을 보여 주었다. 또, 대부분의 타액내 분자물질에 적용 가능한 몇몇 개념과 원칙이 제시되었으며 대다수의 연구자들로부터 인정을 받고 있다. 현재 밝혀진 이러한 개념과 타액내 개개 물질의 기능과 구조에 관한 정보가 인공타액의 디자인과 새로운 약물 송달 체계의 개발, 나아가서 타액선 기능장애를 치료하기 위해 다면적 접근이 필요한 유전자 요법에 필요한 지식을 제공해 준다.

## 참 고 문 헌

1. Levine, M.J. : Development of artificial salivas. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 4:279-286, 1993.
2. Gibbons, R.J. and Hay, D.I. : Human salivary acidic proline-rich proteins and statherin promote the attachment of *Actinomyces viscosus* LY7 to apatitic surfaces. Infect. Immun., 56:439-445, 1988.
3. Gibbons, R.J., Hay, D.I., and Schlesinger, D.H. : Delineation of a segment of absorbed salivary acidic proline-rich proteins which promotes adhesion of *Streptococcus gordonii* to apatite surfaces. Infect. Immun., 59:2948-2954, 1991.
4. Scannapieco, F.A., Bergery, E.J., Reddy, M.S., and Levine, M.J. : Characterization of the salivary  $\alpha$ -amylase binding to *Streptococcus sanguis*. Infect. Immun., 57:2853-2863, 1989.
5. Scannapieco, F.A., Bhandary, K., Ramasubbu, N., and Levine, M.J. : Structural relationship between the enzymatic and streptococcal binding sites of human salivary  $\alpha$ -amylase. Biochem. Biophys. Res. Commun., 173:1109-1115, 1990.
6. Douglas, C.W.I. : Characterization of the  $\alpha$ -amylase receptor of *Streptococcus gordonii* NCTC 7868. J. Dent. Res., 69:1746-1752, 1990.
7. Johnsson, M., Levine, M.J., and Nancollas, G.H. : Hydroxyapatite binding domains in salivary proteins. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 4:371-378, 1993.
8. Torres, G.I., Scannapieco, F.A., and Levine, M.J. : Salivary amylase promotes the adhesion of *Streptococcus gordonii* to hydroxyapatite. IADR, Prog & Abst, 71: No. 469, 1992.
9. Tseng, C.C., Scannapieco, F.A., and Levine, M.J. : Use of a replica-plate assay for the rapid assessment of salivary protein-bacterial interactions. Oral Microbiol. Immunol., 7:53-56, 1992.
10. Cohen, R.E. and Levine, M.J. : Salivary glycoproteins. In Human Saliva : Clinical Chemistry and Microbiology Vol. 1, Tenovuo, J.O. Ed., Boca Raton, 1989, CRC Press, Inc., pp 101-130.
11. Hay, D.I. and Moreno, E.C. : Statherin and acidic proline-rich proteins, In Human Saliva : Clinical Chemistry and Microbiology Vol. 1, Tenovuo, J.O. Ed., Boca Raton, 1989, CRC Press, Inc., pp 131-150.
12. Raj, P.A., Johnsson, M., Levine, M.J., and Nancollas, G.H. : Salivary statherin : dependence of

- sequence, charge, hydrogen bonding potency and helical conformation for adsorption to hydroxyapatite and inhibition of mineralization. *J. Biol. Chem.*, 267:5968-5976, 1991.
13. Douglas, W.H., Reeh, E.S., Ramasubbu, N., Bhandary, K.K., Raj, P.A., and Levine, M.J. : Statherin : a major boundary lubricant of human saliva. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 180:91-97, 1991.
  14. Lamkin, M.S. and Oppenheim, F.G. : Structural features of salivary function. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 4:251-259, 1993.
  15. Strous, G.J. and Dekker, J. : Mucin-type glycoproteins. *CRC Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 27:7-92, 1992.
  16. Biesbrock, A.R., Reddy, M.S., and Levine, M.J. : Interaction of a salivary mucin-secretory immunoglobulin A complex with mucosal pathogens. *Infect. Immun.*, 59:3492-3497, 1991.
  17. Iontcheva, I., Oppenheim, F.G., and Troxler, R.F. : Human salivary mucin MG1 selectively forms heterotypic complexes with amylase, proline-rich proteins, statherin, and histatins. *J. Dent. Res.*, 76:734-743, 1997.
  18. Fox, P.C., van der Ven, P.F., Sonies, B.C., Weiffenbach, J.M., and Baum, B.J. : Xerostomia : evaluation of a symptom with increasing significance. *J.A.D.A.*, 110:519-525, 1985.
  19. Sreebny, L.M. : Xerostomia(Dry Mouth). In *The Salivary System*, Sreebny, L.M. Ed., Boca Raton, 1988, CRC Press, Inc., pp 179-202.
  20. Levine, M.J., Aguirre, A., Hatton, M.N., and Tabak, L.A. : Artificial saliva : Present and future. *J. Dent. Res.*, 66:693-698, 1987.
  21. Vissink, A., Schaub, R.M.H., van Rijn, L.J., 's-Gravenmade, E.J., Panders, A.K., and Vermey, A. : The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology*, 3:95-101, 1987.
  22. Blixt-Johansen, G., Ek, A.C., Ganowski, W., Granerus, A.K., Von Schenck, H., Unosson, M., and Wiesel, K. : Improvement of oral mucosa with mucin containing artificial saliva in geriatric patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 14:193-201, 1992.
  23. Soni, S.D., Raj, P.A., and Levine, M.J. : 500 MHz NMR studies : Helical conformation of an active fragment of histatin 5 in hydrophobic medium. *IADR, Prog & Abst*, 71: No.1595, 1992.
  24. Ramasubbu, N., Bhandary, K.K., Scannapieco, F.A., and Levine, M.J. : Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of human salivary  $\alpha$ -amylase. *Proteins*, 11:230-232, 1991.
  25. Bobek, L.A., Tsai, H., and Levine, M.J. : Expression of human salivary histatin and cystatin/histatin chimeric cDNAs in *Escherichia coli*. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 4:581-590, 1993.
  26. Bradway, S.D., Bergey, E.J., Scannapieco, F.A., Ramasubbu, N., Zawacki, S., and Levine, M.J. : Formation of salivary-mucosal pellicle : The role of transglutaminase. *Biochem. J.*, 284:557-564, 1992.
  27. Murray, P.A., Levine, M.J., Tabak, L.A., and Reddy, M.S. : Specificity of salivary-bacterial interactions : II. Evidence for a lectin on *Streptococcus sanguis* with specificity for a NeuAc  $\alpha$ 2,3Gal  $\beta$ 1,3GalNAc sequence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 106:390-396, 1982.
  28. Schenkels, L.C.P.M., Gururaja, T.L., and Levine, M.J. : Salivary mucins : Their role in oral mucosal barrier function and drug delivery. In *Oral Mucosal Drug Delivery*, Rathbone, M.J. Ed., New York, 1996, Marcel Dekker, Inc., pp 191-220.
  29. Baum, B.J. and O'Connell, B.C. : The impact of gene therapy of dentistry. *J.A.D.A.*, 126:179-189, 1995.
  30. Kagami, H., O'Connell, B.C., and Baum, B.J. : Evidence for the systemic delivery of a transgenic product from salivary glands. *Human Gene Therapy*, 7:2177-2184, 1996.

---

-ABSTRACT -

## Clinical Application of Structure-Function Studies of Salivary Macromolecules

Hong-Seop Kho, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

*Dept. of Oral Medicine & Oral Diagnosis, College of Dentistry, Seoul National University*

Salivary research is at a critical crossroads regarding the clinical application of basic knowledge. The purpose of this article is to introduce the current progress on salivary research to Korean dental scientists. The accumulated results based on advanced technologies such as protein chemistry, molecular biology, and structural biology have showed that salivary macromolecules need structural requirements for proper function. Currently, several concepts or principles which can be applied to salivary macromolecules have been suggested. These include the role of molecules' conformation on biological activity, their multifunctional nature, their redundancy of function, their amphifunctional properties, and the potential importance of complexing between molecules. These concepts and the information available will help the development of saliva substitutes, the design of drug carriers and chimera molecules with enhanced function and the development of gene therapy protocols. These approaches will alleviate or restore lost salivary function and can be used to treat various kinds of oral and systemic diseases.

---

**Key words** : saliva, macromolecules, artificial saliva