

PAPER DETAILS

TITLE: MAST HÜCRE PROTEAZLARI VE BIYOLOJİK ÖNEMİ

AUTHORS: Melek Koçak HAREM

PAGES: 61-67

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/692190>

MAST HÜCRE PROTEAZLARI VE BİYOLOJİK ÖNEMİ Mast Cell Proteases and Biological Significance

Melek KOÇAK HAREM¹

Özet : *Proteazlar, proteinazlar veya peptidazlar organizmada sentezlenen proteinlerin kompozisyonunun, büyüklüğünün, biçiminin ve döngüsünün kontrolünde esansiyel olan enzimlerdir. Bu enzimler kanın pıhtılaşması, kontrollü hücre ölümü ve doku farklılaşması gibi yaşam için önemli biyolojik süreçlerde rol oynar. Triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, katepsin C ve G gibi nötral proteazlar özellikle insan ve rat mast hücrelerindeki salgı granüllerinin dominant protein unsurlarıdır ve seçici olarak bu hücrelerde lokalize olurlar. Nötral proteazları, diğer hücre tiplerine oranla memeli mast hücrelerinde yüksek düzeylerde bulunduğundan biyolojik doku ve sıvılarda, mast hücrelerinin rol oynadığı biyolojik olayların tanımlanmasında ölçüt olarak kullanılır.*

Anahtar kelimeler: *Mast hücreleri, proteazlar, biyolojik önemi*

Mast hücreleri, bağdokularında yerleşim gösteren granüllü hücrelerdir. Kemikiliğindeki CD34(+) multipotent progenitör hücrelerden köken alır ve kanda prekürsör hücreler olarak dolaşırlar. Derinin dermisi, akciğerler, bağırsakların mukoza ve submukozası gibi bölgelere göç ederek buralarda çeşitli faktörlerin etkisiyle farklılaşıp olgunlaşırlar (1, 2). Mukozal yüzeylerin epitelinde veya lamina propria'da bulunan mast hücreleri mukozal mast hücreleri (MMC) olarak adlandırılırlar. Ratta deri ve iskelet kaslarındaki serozal mast hücreleri (SMC) veya bağdoku mast hücreleri (CTMC) ile karşılaştırıldığında MMC histokimyasal, ultrastrüktürel ve fonksiyonel açıdan belirgin farklılıklar gösterirler. İnsanlarda ise MMC ve CTMC fenotipik ve fonksiyonel açıdan belirgin farklılık

Summary : *Proteases, proteinases, or peptidases are enzymes essential for controlling protein composition, size, shape and the turnover of synthesized proteins. These enzymes are involved in essential biological processes like blood clotting, controlled cell death and tissue differentiation. Neutral proteases such as tryptase, chymase, carboxypeptidase, cathepsin C and G are the dominant protein components of secretory granules in human and rat mast cells, and are selectively concentrated in these cells. Because of the high levels of neutral proteases in mammalian mast cells relative to other cell types, these enzymes are useful as markers of mast cell involvement in biologic events.*

Key words: *Mast cells, proteases, biological significance*

göstermezken granül proteazlarının kimaz veya triptaz olmasına göre bir heterojenite söz konusudur. Buna göre mast hücreleri özellikle dış ortamla dolaylı ilişkide olan mukozalarda bulunan triptazdan zengin "MC_T (Mast Cell_{Triptaz})" ile dış ortamdan izole olan vücut bölgelerinde bulunan ve sinir sonlarıyla kan damarlarının yakınında yerleşip her iki proteaz türünü de granüllerinde taşıyan "MC_{TC} (Mast Cell_{Tryptase/Chymase})" alt sınıflarına ayrılır (3, 4). MC_T daha çok akut yangısal olaylarda rol alırken, MC_{TC} kronik olaylarda ve bağ dokunun yenilenme sürecinde rol oynar (5). Proteaz içeriğinin mast hücre alt tiplerine göre değişiklik göstermesi, bu proteazlar için dokulara özgün inhibitörler ve hedef substratların bulunmasından kaynaklanmaktadır (1) (Tablo I). Mast hücre granülleri başta heparin ve histamin olmak üzere triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, katepsin C ve G gibi nötral

¹ Yrd.Doç.Dr.Erc.Ün.Vet.Fak, Histoloji-Emb.AD, Kayseri

proteazları gibi çeşitli mediyatörleri içerirler. Histamin ve heparine üçüncü büyük bir komponent olarak bağlanan nötral proteazlar, optimal olarak nötr pH'da fonksiyon gören ve peptit bağlarının koparılmasını katalize eden enzim grubudurlar (2, 6). Bu enzimler pozitif yüklü proteoglikan-bağlama yüzüne sahiptirler (2).

Proteazlar dört mekanik sınıfa ayrılırlar. Bunlar; serin proteazlar, metalloproteazlar, aspartik proteazlar ve sistein proteazlardır. Son yıllarda çeşitli proteaz inhibitörleri kullanılarak bu proteaz sınıflarının diğer üyeleri de belirlenmeye çalışılmaktadır. Farklı hastalık durumlarında farklı tipte proteazlar rol oynar. Bu enzimlerin inhibitörlerinin bilinmesi yeni terapötik ajanların geliştirilmesi açısından önemlidir (7).

Çinko-bağımlı, ekzopeptidaz aktivitesine sahip bir metalloproteaz olan CPA, MC'nin salgı granüllerinde proteoglikanlarla beraber makromoleküler kompleksler halinde depolanır (2). Kemirgenlerde CPA'nın %0.5'ini inaktif pro-CPA formundaki zimogenler'in oluşturduğu, bunların aktif hale dönüşümü için heparin proteoglikanına gereksinim olduğu bildirilmektedir (8). Farede ise CPA'nın

diğer bir proteaz olan mMCP-5 ile bir kompleks oluşturması söz konusudur. Son yıllarda mMCP-4 ile beraber fare CPA'sının ang (angiotensin)-II'nin oluşumu ve yıkımında anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (9). Subendotelyal olarak bulunan mast hücreleri salgıladıkları kimaz ve CPA ile, damar tonusunun düzenlenmesi ve ateroskleroziste önemli rol oynayan endotelin-1 (ET-1)'in yıkımına neden olurlar (10).

Katepsin C olarak da bilinen Dipeptil Peptidaz I (DPPI), sitotoksik T-lenfositler, nötrofiller ve mast hücrelerinde bulunan sistein türde proteazdır (11). Hücre içinde MC serin proteazları ve nötrofil kökenli proteazların aktivasyonunda önemli rol oynadıkları gibi (2) hücre dışında kollagen tip I, III, IV'ün ve fibronektinin yıkımında (11) da fonksiyon görürler. İnaktif zimogenler olarak sentezlenen insan triptaz ve kimazı, NH₂- terminal dipeptitlerinin DPPI tarafından uzaklaştırılmasıyla aktive olurlar (11). Farede ise DPPI'nin kimazların aktivasyonu için gerekli ancak triptazlar için gerekli olmadığı ifade edilmektedir (2). Katepsin C ve G'nin fare mast hücrelerinde mMCP-5, kimaz ve CPA düzeylerini kontrol ettiği bildirilmektedir (12).

Tablo I. Farklı sınıf mast hücre serin proteinazlarına ait doğal substrat ve inhibitörler (16).

Enzim Tipi	Doğal substrat	Doğal inhibitör/inaktivatör
Triptaz (örn. İnsan triptaz βII)	VIP (Vazoaktif İntestinal Peptid) Pre-kallikrein (aktivasyon) Fibrinojen Fibronektin PAR-2 (aktivasyon) MMP-3 (aktivasyon)	SLPI (sekretorik lökosit proteaz inhibitörü) Laktoferrin Miyeloperoksidaz
α-kimaz (örn. İnsan kimazı)	Angiotensin-I (Angiotensin-II'ye dönüşümü) Pro-kollagen-I (aktivasyon) VIP Substans P MMP-1 (aktivasyon) MMP-9 (aktivasyon)	α ₂ -makroglobulin α ₁ .proteinaz inhibitörü α ₁ .antikimotripsin SLPI
β-kimaz (örn. Rat MCP-I)	MMP-3 (aktivasyon)	α ₁ .proteinaz inhibitörü SLPI
Kimaz/Triptaz (örn. Koyun MCP-I)	Fibrinojen	α ₂ -makroglobulin α ₁ .proteinaz inhibitörü SLPI

Serin Proteazlar: Mast hücrelerindeki tüm proteazların 1/3'ü serin proteazlar oluşturur. Bunlar yapılarında reaktif serin yan zinciri bulunmasıyla karakterize enzim sınıfı olup (2), “yük düzenleme sistemi” veya “katalitik üçlü” olarak adlandırılan aspartik asit, histidin ve serin (Asp-His-Ser) rezidülerinin bulunmasıyla ayırt edilen endopeptitlerdir ve proteinlerdeki internal peptit bağlarını hidrolizasyonla koparırlar (13). Bu proteazlar granüllerdeki düşük pH nedeniyle pozitif yüklüdürler ve negatif yüklü proteoglikan zincirleriyle sıkı bir kompleks oluştururlar. Bu etkileşim, elektrostatik itmeyi azaltarak granüller içindeki proteazların sıkıca paketlenmelerine olanak ve-

rir. Degranülasyon sonrasında bu enzimler nötr pH'lı bir ortama salınırlar. Çoğu MC proteazları bu bölgelerde proteoglikanlarla yaptıkları makromoleküler kompleksler halinde kalırlar. Bazı durumlarda ekzositozla dışarıya verilen proteaz/proteoglikan komplekslerinin aşırı büyüklüğü, proteazların dokulardaki difüzyonunu fiziksel olarak engeller (2). Yaşam için önemli fonksiyonlara sahip olan serin proteazlar, türe ve MC tiplerine göre farklı yapı ve substrat spesifitesine sahiptirler (13). Bunların tanımlanması ve sınıflandırılmaları, molekül ağırlıkları ve aktiviteleri göz önünde bulundurularak yapılır. Bunların en önemlileri kimaz ve triptazlardır (Tablo II).

Tablo II. Memeli mast hücre granüllerindeki serin proteazlar (C: Kimaz, T: Triptaz, Da: Dalton) (16).

Tür	Proteinaz	Spesifite	Molekül Ağırlığı (Da)
İnsan	Triptaz- α I	T	27701
	Triptaz- β I	T	27444
	Triptaz- β II	T	27458
	Triptaz- γ I	T	30230
	Kimaz	C α	25032
	Katepsin G	T/C	25441
Fare	mMCP-1	C	24956
	mMCP-4	C	25146
	mMCP-5	C α	25343
	mMCP-6	T	27483
	mMCP-7	T	27411
	Transmembran Triptazı	T	29788
Rat	rMCP-1	C	25191
	rMCP-2	C	25044
	rMCP-6	T	27473
	rMCP-7	T	27432
Köpek	Triptaz	T	27153
	Kimaz	C α	25461
Koyun	Triptaz-1	T	27376
	Triptaz-2	T	27494
	MCP-1	T/C	24952
İnek	Triptaz	T	27302
	Duodenaz	T/C	25051

1-Katepsin G: Bu serin proteaz triptik ve kimotriptik özelliklere sahip olup nötrofillerde bulunmaktadır. İnsanlarda ise MC_{TC}'de bulunurken, MC_T'de ise olmadığı belirlenmiştir (6). MC_{TC} için bildirilen fonksiyonlar gibi katepsin G'nin de enfeksiyonlara karşı konağın doğal savunma sisteminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2).

2-Triptaz: Bunlar seçici olarak mast hücreleri ve bazofillerde bulunan tripsin benzeri substrat spesifik özelliğe sahip serin proteaz ailesidir (2, 6, 14). Bunlardan β II-triptaz mast hücre granüllerinde depolanırken, α -protriptazlar sağlıklı bireylerde ve akut seyirli olmayan sistemik mastositoz durumunda mast hücrelerinden salgılanan kandaki en önemli inaktif proenzim özelliğindeki triptaz formudur (2).

Granüllerde depolanan inaktif β II-prototriptaz'ın aktivasyonu iki adımlı proteolitik bir süreçtir. İlk adım optimum olarak asit pH ve heparin varlığında, otokatalitik yolla triptazın moleküler ayrışmasıdır. Bu adımda oluşan monomer, aktif olan molekülden 50 kez daha az aktiftir. İkinci adımda ise DPPI tarafından moleküldeki dipeptit prekürsör uzaklaştırılarak aktif tetramer formu oluşur. Bu süreç de heparin varlığında gerçekleşir (2, 15). İnsan β triptazının aktif olan tetramer formunun enzimatik yolla heparin ile stabilize edildiği, heparinden ayrıldıktan sonra irreversibl olarak inaktif monomerlere ayrıştığı bildirilmiştir (6).

β Triptaz, MC granüllerinde en çok depolanan mediyatördür. Kronik yangılarda, doku yenilenmesinde ve çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. ERK (extracellular-regulated kinases)'i aktive ederek hücrelerde DNA sentezini ve proliferasyonu arttırmak yoluyla insan akciğerinde (1, 14), köpek trakeyasının düz kas hücre kültüründe ve kemiricilerin akciğerindeki fibroblastlar (3) üzerinde mitojenik etki gösterir. Aktif mast hücrelerinden triptazın salınımı, komşu mast hücrelerinde de salgılamayı arttırarak yangı sırasında tepkinin genişlemesine hizmet eder (15). Bu durum epitel hücrelerinden IL-8 ve hücre içi adezyon molekülleri (ICAM)'nin salınması ile ilgilidir (16). Bu iki madde yangı bölgesine lökositlerin göç etmesine neden olur. Benzer durum fare MC triptazlarından mMCP-6 varlığında da gözlenmiştir (1). Bu du-

rumda triptaz, bağdokusunda fibrin birikimine neden olan prokoagülant proteinlerin aktivasyonunu engelleyerek ve ürokinazları aktive ederek lökositlerin yangı bölgesine göçünü kolaylaştırır (17). In vivo ve in vitro koşullarda fare MC triptazının fibrinojeni yıkımlamak yoluyla antikoagülant etki gösterdiği de bildirilmektedir (16). Bu etkisinin, aşırı duyarlılığın bulunduğu bölgelerde dokular içine sızan plazmanın pıhtılaşmasını önlemek yanında (18), doku ve damar yenilenmesinde de rol oynadığı (16) ifade edilmektedir. Ancak insandaki antikoagülant aktivitenin triptazın intrinsik aktivitesinden çok, heparin ile oluşturduğu kompleks sayesinde meydana geldiği vurgulanmaktadır (15).

Triptaz, pro-matriks metaloproteinaz-3 (proMMP-3)'ün ve prokollagenazların potansiyel aktivatörü olarak bağdoku metabolizmasında önemli aktivitelere sahiptir (2, 15, 18). Ratta hipoksi durumunda mast hücre kollegenazlarının akciğer damarlarında yıkımlanmaya neden olduğu ve yeni damarların şekillenmesine aracılık ettiği bildirilirken (19), mast hücre kökenli metalloproteazların ise aterosklerotik plakların destabilizasyonunda önemli rol oynadıkları (20) ifade edilmektedir. Triptaz, kininogenlerden bradikinin oluşmasına, bradikinin ise kallikreinin aktivasyonuna neden olur. Kallikrein fibrinojeni yıkımlayarak ve hücre yüzey integrinlerinin arasındaki bağları kopararak damar geçirgenliğinde artışa yol açar (15, 16, 18). Damar geçirgenliğinin artışıdaki diğer bir mekanizma da mast hücrelerinin direkt aktivasyonu sonucu deri ve akciğer mast hücrelerinden histaminin salgılanmasıdır. Ancak burada da triptaz histamin salınımında bir uyarıma neden olmaktadır (16). Çünkü triptaz ve histamin mast hücre granüllerinde bir arada bulunur ve degranülasyon sonrasında beraber salgılanır (6, 18).

β triptaz özellikle proteaz aktive edici reseptör-2 (PAR-2) içeren keratinositler, fibroblastlar, enterositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, spermium ve bazı tümör hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (21). PAR-2, proteoliz ile aktive olan G protein sinyal iletim reseptörlerinin bir ailesidir (22). PAR-2'nin aktivasyonu hücre içi Ca^{+2} depolarından Ca^{+2} 'un mobilizasyonuna neden olur ve insan akciğerinde

fibroblast proliferasyonunu uyarak astım, kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOA) ve pulmoner fibrozis gibi fibro-proliferatif hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (23). Özellikle astım hastalığının patogeneğinde akciğer ve trakeyada bulunan düz kas hücrelerinin kasılmasında triptazlar çeşitli yollarla etki ederler. Köpekte trakeya kaslarının histamine duyarlılığını arttırmak yoluyla etki ederken, insanda C3 proteininden anafatoksine C3a'yı oluşturarak bu etkilerini gösterirler (18). Sensorik nöronların %63'ü PAR-2 reseptörü taşımaktadır. Triptazın sensorik nöronlarda uyarıma neden olması, bu proteazın hücre içi Ca^{+2} düzeyini arttırmasıyla ilişkilidir. Sensorik nöronların bu yolla uyarılması ise substans P ve CGRP (Calsitonin Gene-Related Peptide) salınımını artırır (15).

Transmembran triptazı/Triptaz γ (TMT), insan ve fare akciğer mast hücrelerinin salgı granüllerinde depolanan membran-bağımlı serin proteazdır. Fare TMT, insan TMT'nin %74 identığıdır. MC degranülasyon için uyarıldığında TMT plazma membranının dış yüzeyine ulaşarak ekstrasellüler matrikste ve MC ile temas kuran hücrelerin yüzeyinde bulunan protein ve peptitlerle etkileşime girer. Bu nedenle TMT, aktive olan mast hücrelerinin dışında fonksiyon görür. TMT'nin akciğerlerde aşırı duyarlılığı uyardığı bildirilmektedir (2).

3-Kimaz : Kimazların ilk olarak 1959'da MC'de lokalize olduğu belirlenmiştir. Bunlar kimotripsin benzeri substrat spesifitesine sahiptirler (2). Kimazlar inaktif prekürsörler olarak sentezlenirler, ancak MC granüllerinde negatif yüklü heparin ve kondroitin sülfata bağlanarak aktif enzimler olarak depolanırlar (24). Mast hücre kimazının heparin proteoglikanı ile olan ilişkisi enzimin hem katalitik aktivitesini güçlendirir, hem de degranülasyon sonrasında enzimleri inhibe olmaktan koruyarak yaşam sürelerini uzatır (25). Kimazın aktivasyonu, DPPI tarafından gerçekleştirilir. Son yıllarda aktivasyon sonrasında heparinin, kimazın DPPI'dan ayrılmasına önderlik ettiği iddia edilmektedir (2).

Kimazlar α ve β olarak iki gruba ayrılır. Memeli MC'de α -kimazlar yaygın olarak bulunur. Son yıllardaki çalışmalar α ve β kimaz arasında angiotensin-I (ang-I)'in angiotensin-II (ang-II)'ye dönüşümünde, substrat spesifitesi bakımından farklılıklar olduğunu göstermiştir. α -kimazların ang I'den ang II'yi oluşturdukları gösterilmiş olmasına karşılık β kimazların ang II'yi hem oluşturdukları hem de yıkımladıkları belirlenmiştir (2). Ang I'in güçlü aktivatörü olan kimazın deri içi enjeksiyonu, eozinofil ve nötrofil granüositler gibi yangı hücrelerinin birikimiyle karakterize dermatit şekillenmesine (2), epidermis-dermis bağlantısının yıkımlanmasıyla deride kabarcık oluşumuna (6) neden olur. Aynı zamanda farede ang II oluşumunu arttırarak ve kollagen I sentezini aktive ederek kalp dokusunun yeniden yapılanmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Kimazın bu gibi durumlarda iplik oluşumunu başlatan prokollegenaz ve prostromelizini aktive etme özelliği de sözkonusudur (6). Ang II güçlü bir vazokonstriktör olması yanında proinflamatorik özelliğiyle yangısal cevapta da önemli rol oynar (2). İn vitro olarak insan kimazının triptazdan farklı olarak histaminden bağımsız şekilde damar geçirgenliğini arttırdığı (16), rMCP-I'in ise trombinin yıkımlayarak damar dışı koagülasyonu düzenlediğini göstermiştir. Heparin, heparin-bağlayan substratları kendine çekerek, bu substratlar ile kimaz arasındaki etkileşimi kolaylaştırmada rol oynar. Bu sayede trombinin kimaz katalizli proteolizisinin oranı artar. Farede mMCP-9, bazal membrandaki tip IV, V, VII kollagenler ile fibronektin ve elastini hidrolize ederek yangısal reaksiyonlarda bağdokunun yıkımlanmasına neden olur. Farede mMCP-4'ün, angiogenezis ve tümör metastazında önemli rol oynayan pro-matriks metalloproteaz (pro-MMP) -2 ve -9 (jelatinaz A ve B)'un aktivasyonunu gerçekleştirdiği bildirilmiştir (2).

KAYNAKLAR

1. Stenton GR, Befus AD. Role of intestinal mast cell in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann Allerg Asthma Im* 1998, 81:1-15.
2. Chugunova E. Biological Function of Mast Cell Chymase. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala 2004.
3. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci* 1986, 88:4464-4468.
4. McNeil HP, Gotis-Graham I. Human mast cell subsets-distinct functions in inflammation? *Inflam Res* 2000, 49:3-7.
5. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991, 25:190-204.
6. Wolters PJ, Laig-Webster M, Caughey GH. Dipeptyl peptidase I cleaves matrix-associated proteins and is expressed mainly by mast cells in normal dog airways. *Am J Res Cell Mol* 2000, 22:183-190.
7. Henningsson F, Wolters P, Chapman HA, Caughey GH, Pejler G. Mast cell cathepsins C and S control levels of carboxypeptidase A and the chymase, mouse mast cell protease 5. *Biol Chem* 2005, 384:1527-1531.
8. Brown JK, Jones JA, Rooney LA, Caughey GH. Mast cell tryptase activates extracellular-regulated kinases (p44/p42) in airway smooth-muscle cells. *Am J Res Cell Mol* 2001, 24:146-154.
9. Payne V, Kam CA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004, 59:695-703.
10. Rossi GL, Olivieri D. Does the mast cell stil have a key role in asthma? *Chest* 1997, 112:523-529.
11. Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86: 594-598.
12. Weidinger S, Mayerhofer A, Frungieri MB, Meineke V, Ring J, Kohn FM. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Human Reprod* 2000, 318:2519-2524.
13. Schechter NM, Brass LF, Lavker RM, Jensen PJ. Reaction of mast cell proteases tryptase and chymase with protease activated receptors (PARs) on keratinocytes and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1998, 176:365-373.
14. Brown JK, Jones JA, Rooney LA, Caughey GH. Mast cell tryptase activates extracellular-regulated kinases (p44/p42) in airway smooth-muscle cells. *Am J Res Cell Mol* 2001, 24:146-154.
15. Payne V, Kam CA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004, 59:695-703.
16. Rossi GL, Olivieri D. Does the mast cell stil have a key role in asthma? *Chest* 1997, 112:523-529.
17. Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86: 594-598.
18. Weidinger S, Mayerhofer A, Frungieri MB, Meineke V, Ring J, Kohn FM. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Human Reprod* 2000, 318:2519-2524.
19. Schechter NM, Brass LF, Lavker RM, Jensen PJ. Reaction of mast cell proteases tryptase and chymase with protease activated receptors (PARs) on keratinocytes and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1998, 176:365-373.

20. Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998, 18:1707-1715.
21. Weidinger S, Mayerhofer A, Frungieri MB, Meineke V, Ring J, Kohn FM. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Human Reprod* 2000, 318:2519-2524.
22. Schechter NM, Brass LF, Lavker RM, Jensen PJ. Reaction of mast cell proteases tryptase and chymase with protease activated receptors (PARs) on keratinocytes and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1998, 176:365-373.
23. Brown JK, Tyler CL, Jones CA, Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Tryptase, the dominant secretory granular protein in human mast cells, is a potent mitogen for cultured dog tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 13:227-236.
24. Sali A, Matsumoto R, McNeil HP, Karplus M, Stevens RL. Three-dimensional models of four mouse mast cell chymases. Identification of proteoglycan binding regions and protease-specific antigenic epitopes. *J Biol Chem* 1993, 268:9023-9034.
25. Pejler G, Berg L. Regulation of rat mast cell protease 1 activity. Protease inhibition is prevented by heparin proteoglycan. *Eur J Biochem* 1995, 233:192-199