

Lens Proteinleri ve Fizyolojisi

Lens Proteins and Physiology

Öz

* Mustafa Suat ALIKMA
* Sezin Özdoğan ERKUL
* Erkan ÜNSAL

* İstanbul Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği

Vücudumuzda bulunan bazı doku ve organlar dışında genel itibari ile beslenme damar yolu ile olur. Fenestralı kılcal damarlar doku içerisine yayılarak dokunun ihtiyaç duyduğu oksijeni eritrositler, besin maddelerini de kanın serum kısmı ile taşır. Doku ihtiyacı olan metabolitleri aldıktan sonra artıklarını da yine fenestralı kılcal damarlar ve lenf damaları sayesinde geri verir. Lens vücutta kan dolaşımının aktif olarak bulunmadığı ve canlılığını koruyan nadir yapılardan bir tanesidir. Beslenmesini ve artık boşaltımını aköz hümöre bağımlı olarak gerçekleştirir. Lensin metabolizması bu yüzden özelleşmiş bir döngüye sahiptir. Vücuttaki tüm organ ve dokuların temel yapı taşı proteindir. Lens vücutta hacim başına en fazla protein olan dokulardan biridir. İçeriğindeki yüksek protein miktarı lensin ihtiyaç duyduğu yüksek kırıcılık indeksine ve refraktif indeksin oluşmasını sağlar. Aynı zamanda lensin saydamlığının korunmasında da lens proteinleri önemli görevler üstlenir. Bununla birlikte lens hücrelerinin birbiri ile madde alışverişi sağlayabilmesi için de fonksiyonlar görür. Lens hücreleri içerisindeki proteinler ise hücre şeklinin korunmasında görev yaparlar.

Anahtar Kelimeler: Lens Proteinleri, Lens Fizyolojisi, Lens Metabolizması

Abstract

Except for some of the tissues and organs found in our body, nutrition generally takes place via the vein. Fenestral capillary vessels spread through the tissue to touch the needy oxygen erythrocytes, and the nutrients are carried by the blood serum part. Once the tissue has taken up the metabolites it needs, it also restores its debris through its fenestral capillaries and lymph vessels. The lens is a rare tissue of the body that does not have an active blood circulation and protects its vitality. It performs feeding and residual discharge dependent on aqueous humor. The metabolism of the lens thus has a specialized loop. The basic building block of all the organs and tissues in the body is protein. The lens is one of the tissues with the highest protein per volume in the body. The high amount of protein in it provides the refractive index and refractive index required by the lens. At the same time, lens proteins play an important role in preserving the transparency of the lens. However, it also functions to allow the lens cells to exchange materials with each other. The proteins in the lens cells function in protecting the cell shape.

Keywords: Lens Proteins, Lens Physiology, Lens Metabolism

Yazışma Adresi:

Mustafa Suat Alıkma
Kasap İlyas Mah.,
Org. Abdurrahman Nafiz Gürman
Cd., İstanbul Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 7. Kat Göz Kliniği
34098 Fatih/İstanbul

Telefon : 0532 171 55 71
e-mail:m.suatalikma@gmail.com

Giriş

Lenste bulunan majör protein olan kristalin proteini suda eriyen bir proteindir. Lensteki proteinlerin %90'undan fazlasını oluşturur (1). Lensin kırıcılık gücü ile refraktif indeksinin oluşmasında oldukça önemlidir. Aynı zamanda lensin saydamlığına da katkı sağlar. Lenste 3 farklı kristalin proteini tipi mevcuttur. Bunlar α -, β - ve γ - kristalin proteinleridir (Resim 1) (2). α -kristalin lensteki proteinlerin kütsel olarak yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Vücutta β - ve γ - kristalin proteinin aksine göz dışında da bulunur. α -kristalin moleküler şaperon proteinleri ailesindedir. Bu yüzden kristalin proteinlerinin optik amaçlar için şaperon proteinlerinden evrimleştiği varsayılır (3). Saydamlığın sağlanmasında bir diğer önemli olay kristalin proteinlerinin yanında lens fibril hücrelerinin gelişimi esnasında hücre organellerinin kaybolmasıdır.

Lens Proteinleri

İnsan lens hücre içi proteinlerinin büyük kısmını kristalin proteinler oluşturur. Kristalin proteinleri suda çözünebilen hücre içi proteinlerinin ana bileşenini oluşturur. Lens içerisinde bulunan kristalin proteinleri alfa kristalin ve beta-gama kristalin olarak iki ana alt gruba ayrılır (4). Bu ayırım protein monomerlerinin agregat formlarının moleküler ağırlıklarına göre yapılmıştır (5). Alfa kristalin proteinleri total lens proteinlerinin %40'ını oluşturur (6). Alfa kristalin proteinleri Alfa-A ve Alfa-B olarak iki ayrı alfa kristalin alt ünitesi mevcuttur (3). Alfa kristalin proteininin öncelikli fonksiyonu yüksek refraktif indeks oluşturmasıdır. Aynı zamanda bu protein ısı şok proteini benzeri bir özelliğe de sahiptir. Bu özelliği sayesinde denatüre olmuş proteinlere bağlanarak ışık saçılmasına yol açabilen protein agregatlarının oluşmasını engeller (7). Lens saydamlığını alfa kristalin proteinlerinin düzenli dizilimlerine ve denatüre proteinleri kendilerine bağlamalarına borçludur (8).

Beta-gama kristalin proteinleri izo-elektrik ayrışmalarına ve moleküler ağırlıklarına göre iki gruba ayrılır (9). Her iki gruptaki protein karakteristik β -konfigürasyon zincir yapısına sahiptir (10).

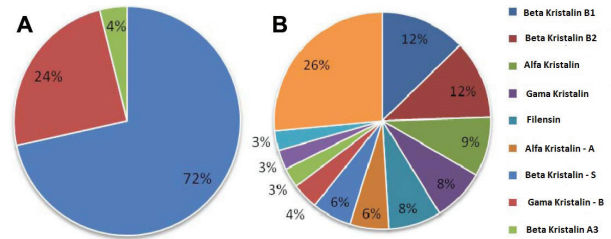
B-kristalin formun molekül ağırlığı 50000- 200000 dalton aralığında değişir ve 22000- 28000 dalton molekül ağırlığına sahip yedi farklı gen tarafından kodlanan yedi farklı alt birimden oluşur. Bu form lens içerisinde diğer proteinler ile kimyasal bağlı şekilde bulunurlar. Proteinler ile bağlı oldukları durumlarda yüksek-dü-

zenli kompleks protein yapısında bulunurlar. γ -kristalin proteinler moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 20000 dalton olan 7 farklı protein alt yapısından oluşurlar. γ - kristalin proteinleri B-kristalin proteinlerinin aksine diğer proteinler ile kompleks yapı oluşturmazlar ve monomer halde lens içerisinde bulunurlar (11).

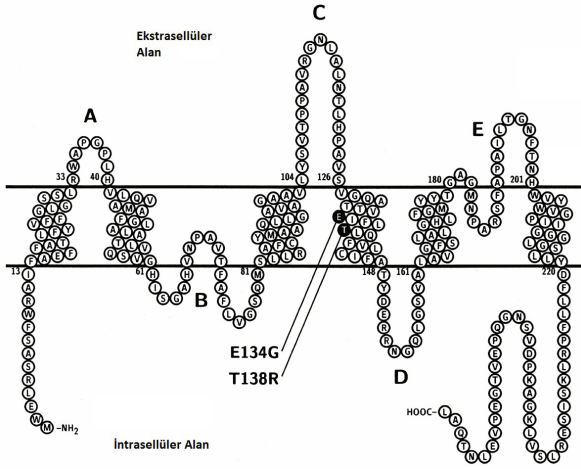
Lens Hücre Membran Proteinleri

Membranla ilişki olan proteinler lens proteinlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. 10 kDa ile 250 kDa arasında ağırlığa sahiptirler. Bunlardan bir tanesi 135 kDa ağırlığında olan intrinsik membran proteini olan N-kaderin'dir. Bu protein hücre iskeletinin bir parçasıdır ve hücreler arası tutunmada görev yapmaktadır (12). Hücre membranına dışarıdan kalsiyum ile tutunan kalpaktin proteinleri ise membran ve hücre iskeleti arasında bağlantı kurmakta ve hücrenin uzamasında görev yapmaktadır (13). Nöral hücre adezyon molekülü 2 (NHAM 2) ise lens liflerine dönüşüm esnasında hücreler arası sıkı tutunma fonksiyonuna yardımcı olmaktadır (14).

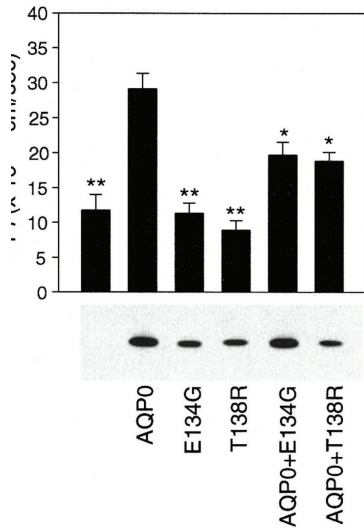
Majör intrinsik protein (MIP) hidrofobik yapıda bir proteindir. Diğer adı aquaporin O'dır. Hücre zarında en fazla bulunan proteindir. Su kanalı olarak görev yapan aquaporin sınıfı proteinlere yapısal olarak çok benzemektedir. Aquaporin 1 sınıfı proteinler gibi 6 adet transmembran ünite, 3 adet hücre dışı ünite ve santral kanalın etrafında hücre içerisinde yerleşmiş 2 adet üniteden oluşur (Resim 2) (15, 16). Aquaporin proteinlerinin alt gruplarının mutasyonu konjenital katarakt ile ilişkilidir (16). Aquaporin proteininin T138R gen mutasyonunda birçok noktasal opasiteler gözlenirken, E134G gen mutasyonunda ise daha az sayıda ve lameller görünümlü opasiteler gözlenir (Resim 3 ve 4) (16).



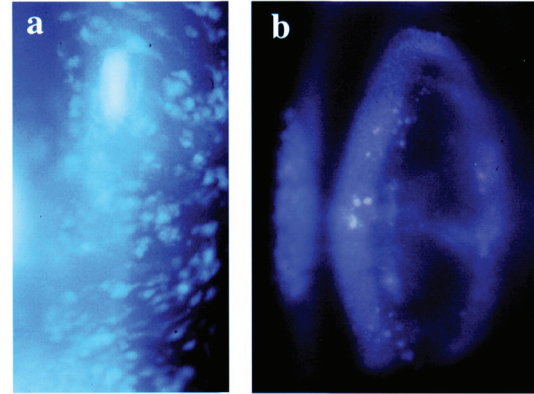
Resim 1: (A) Normal (B) Kataraktlı Gözde Lensin Yapısında Bulunan Kristalin Proteinleri Alt Grupları ve Oransal Miktarları (2).



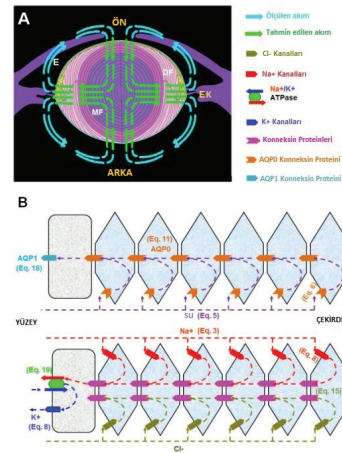
Resim 2: Lens hücre membranında Aquaporin Proteini Yapısı ve T138R ile E134G genlerinin kodladığı protein altyapısı alanları (16).



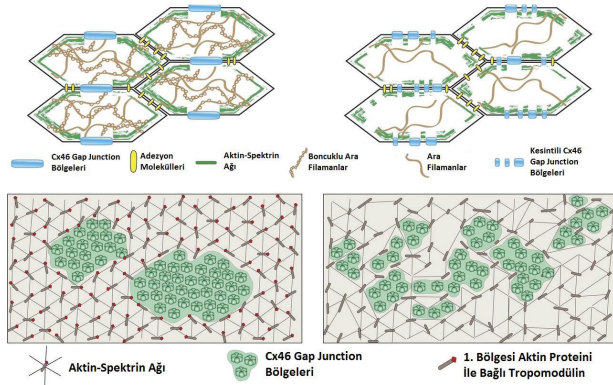
Resim 4: a: Afrika pençeli kurbağası oositine AQP0, E134G ve T138R cRNA'ları enjekte edilip 3 günlük inkübasyon süresi sonrasında oositlerde ölçülen osmotik geçirgenlik miktarı. Kontrol grubuna herhangi bir enjeksiyon uygulanmamıştır. Şekildeki AQP0, E134G ve T138R sütunlarında belirtilen oositlere 5 ng işaretlenmiş cRNA'lar enjekte edilmiştir. Şekildeki AQP0 + E134G ve AQP0 + T138R sütunlarında belirtilen oositlere ise 5 ng AQP0 cRNA'sı ve 5'er ng mutant E134G ve T138R cRNA'sı enjekte edilmiştir (16).



Resim 3: Biyomikroskopta yarıklı lambanın düşük güçteki beyaz ışığının lensten geçen bir kesitinde aquaporin mutasyonuna bağlı gelişmiş konjenital katarakt izlenmektedir. (A) T138R geni mutasyonlu bir olguda çoklu ve birbirinden ayrı noktasal opasite alanları izlenmektedir. (B) E134G gen mutasyonu olan bir olguda tekli lameller opasite izlenmektedir. Her iki şekilde de opasifikasyon olan alanlar dışındaki bölgeler saydam ve doğal izlenmektedir. (16).



Resim 5: A şeklinde lens epitel hücreleri (E), ekvator bölgesi (EK), diferansiye olan fibriller (DF), matürleşmiş fibriller (MF), lensin ön ve arka kısmı görülmektedir. Şekilde iyon ve sıvı hareketleri oklar ile gösterilmiştir. Mavi ile gösterilen oklar tespit edilebilen iyon ve sıvı akımları iken yeşil ile gösterilen oklar lens içerisindeki tespit edilemeyen iyon ve sıvı akışını göstermektedir. B şeklinde ise hücresel düzeyde iyon ve sıvı akışı gösterilmektedir. İyonlar ve sıvı hücreler arası boşluktan hücre içine girmekte, konneksin proteinleri aracılığı ile hücreler arasında iletildikten sonra lens yüzeyinden hücre dışına atılmaktadır (54).



Resim 6: Lens hücresindeki konneksin bölgeleri, adezyon molekülleri, ara filamanlar ile aktin ve spektin ağı izlenmektedir. Soldaki resimde aktin-spektin ağı yapısı ile normal ilişki içerisinde olan konneksin plaklarının yapısı izlenmektedir. Sağdaki resimde tropomodulin eksikliğinde izlenen bozulmuş konneksin plak yapısı izlenmektedir (30).

Gelişimini tamamlamış avasküler lenste, hücreler arası iletişim ve metabolik aktivitede görev yapan sıkı bağlantı bölgeleri (konneksin proteinleri) bulunmaktadır (17, 18). Bu bağlantılar hücreler arası Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- gibi iyonların geçişini sağlar. Aynı zamanda ikinci haberciler olan cAMP, cGMP ve IP3 ile glikoz ve aminoasit gibi küçük moleküllerin hücreler arasındaki geçişini sağlar. Konneksin proteini 1 (Kp1) ve konneksin proteini 8 (Kp8) epitelyal hücreler tarafından sentezlenir (19). Konneksin proteini 3 (Kp3) ise lens nükleusunda sentezlenir (20, 21).

Lens saydamlığının korunmasında hücre içi iyon ve su dengesi son derece önemlidir. Lens içerisindeki elektrolit ve su dengesinin bozulması lensin yapısal ve makromoleküler içeriği ile son derece ilişkilidir. Lens iyon ve su transport mekanizmaları ile aynı zamanda ışığın retina üzerine düşmesi için gerekli optik kırma gücünün de korunmasını sağlar (22). Yapılan çalışmalarda lens yüzeyine yakın kısımlarda bulunan ve sürekli olarak enerji kullanarak hücre içinden dışına Na^+ iyonu pompalayan Na,K-ATPase pompa sisteminin varlığı gösterilmiştir. Bu pompa çalıştığı zaman hücre dışına Na^+ iyonu pompalarken, hücre içerisine de K^+ iyonu almaktadır. Bu sebeple lens hücrelerinin içinde hücre dışına göre daha az Na^+ iyonu bulunurken, daha az miktarda K^+ iyonu bulunmaktadır. Ayrıca hücre dışına Na^+ iyonu pompalanmasıyla birlikte

suyun Na^+ iyonunu takip etmesi sayesinde hücre içi su miktarı azalmaktadır (Resim 5) (23, 24). Bu pompanın en fazla lens epitelinde ve yüzeysel kortikal liflerde, en az olarak da santral kısmında aktif olduğu saptanmıştır (25). Bununla birlikte western blot analizlerinde bu pompanın lens santralinde de bol miktarda olduğu gözlenmiştir (26). Domuz lensinin incelendiği bir çalışmada lens periferinde ve santralinde bulunan Na,K-ATPase pompalarının farklı oranlarda tirozin ile fosforile oldukları ve farklı oranlarda aktif olduğu gösterilmiştir (24). Aktif Na^+ iyon transportunun bozulduğu durumlarda hücre içerisindeki Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının arttığı ve lensin şişerek saydamlığını yitirdiği saptanmıştır.

İnsanlarda aköz hümör içerisindeki Ca^{2+} konsantrasyonu 1.34 milimolar olarak tespit edilmiştir. Lenste epitelinde hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu ise yaklaşık olarak 100 nanomolardır. Lens lifi hücrelerindeki Ca^{2+} miktarı ise epitel hücreleri içerisindeki Ca^{2+} miktarına göre oldukça fazladır. Lif hücrelerindeki Ca^{2+} miktarı yaklaşık olarak 10 mikromolar seviyesindedir (27). Bu yüksek farklılık hücre zarında bulunan Ca^{2+} -ATPaz pompası ile sağlanmaktadır. Hücre içerisindeki Ca^{2+} miktarı hücre membranında bulunan bu pompa sayesinde aköz hümöre oranla çok daha az miktarda tutulmaya çalışılmaktadır. Ca^{2+} iyonu hücre içi ikincil habercilerin işlevleri açısından da son derece önemlidir. Bununla birlikte artan hücre içi Ca^{2+} oranları lens hücreleri içerisinde glikoliz basamaklarının bozulmasına, protein yıkımına neden olan proteaz enzimi aktivasyonuna, protein yapılarının bozulmasına ve tüm bunların sonucunda lensin saydamlığının kaybolmasına sebep olabilir. Bu hassas denge lensin saydamlığı için son derece önemlidir (28).

Lens Hücre İskeleti Proteinleri

Lens fibrilli hücreleri organelsiz olmakla birlikte güçlü bir hücre içi iskelet yapısına sahiptir. Bu iskelet sistemi sayesinde şekillerini güçlü bir biçimde muhafaza ederler ve bu durumda lensin saydamlığı için önemlidir. Hücre içi iskeletin kaybolduğu durumlarda da lensin saydamlığı kaybolabilir (29).

Lens hücrelerinde, başka dokularda da bulunan birçok hücre iskeleti proteini tanımlanmıştır. Bunlara örnek olarak α -aktin, ankrin, miyosin, spektin ve vimentin gösterilebilir (Resim 6) (30). Spektin ve aktin ise ilk olarak eritrosit hücre membranında bulunmuştur (31). α -tubulin ve β -tubulin içeren mikrotübüller epitel

hücrelerinde az miktarda bulunur. Kortikal liflerde ise miktarları artar. Ancak nükleusda bulunan lif hücrelerine geçişte miktarı azalır (32). Mikrotübüller diğer hücre iskeleti proteinleri ile birlikte lens lifi hücrelerinin gelişmesi esnasında uzaması ve şeklini almasında görev yapmaktadır (33). Bu proteinlerden aktin filamanları hücre membranlarına yakın bulunur (34, 35). Aktin tutunma fonksiyonlarına katkıda bulunur (36, 37). Aktinin akomodasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (38, 39).

Vimentin daha çok mezenkimal kökenli hücrelerde bulunur. Ancak lens lifi hücrelerinde ara filaman görevi yapmaktadır (40). Vimentin yapıları ara filamanlar öncelikle ön epitelyal hücrelerde bulunurlar. Lens epitel hücrelerinin hasarlanması durumunda onarım için bu ara filamanın varlığı gereklidir (41). Vimentin fosforillenebilen bir proteindir (42). Vimentinin fosforillenmesinde hata olması durumunda mikroftalmi ve katarakt gelişebilir (43). Vimentin içeren ara filamanların lens hücrelerinin gelişmesi esnasında ortadan kaybolması durumunda yerine boncuklu yapıları filamanlar geçer (44).

α -kristalin proteinleri lens hücre iskeletinin gelişimi, hasarın onarımı ve yeniden şekillendirilmesinde önemli görevler üstlenmektedir. Bu proteinde lens dışı dokularda da izlenebilmektedir (45, 46). Fonksiyonları boncuklu ara filamanlara benzerlik göstermektedir.

Lens Metabolizması

Lens metabolizması vücuttaki diğer doku metabolizmalarına oranla oldukça azdır. Yapısında kendisini besleyecek damarlar olmadığı için beslemek için aköz hümörü kullanır (47). Enerji kaynağı olarak kullanılan glikoz aköz hümörden basit difüzyon ve yardımcı moleküller sayesinde kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile geçer. Bununla birlikte lens lifi hücreleri gelişimi esnasında mitokondri gibi organellerini kaybetmesinden dolayı, yaşamak için ek ihtiyaçlara gereksinim duyarlar. Mitokondri yokluğundan dolayı lens lifi hücreleri enerji temini için anaerobik glikoliz yapmak zorundadır. Bu yüzden normal dokulardan daha fazla glikoza ihtiyaç duyarlar. Aerobik glikoliz için gerekli olan sitrik asit döngüsü enzimleri sadece lensin ön kısmında bulunan epitel hücrelerinde mevcuttur. Yapılmış bir hayvan çalışmasında gösterildiği üzere, sitrik asit döngüsünün enerji verimliliği çok daha yüksek olduğu için, lensteki glikozun sadece %3'ünü kullanmasına rağmen,

lenste glikolizden sağlanan total enerjinin %20-30 kadarını sağlar (48).

Lenste glikozun daha az olarak kullanıldığı bir diğer yol olan heksoz monofosfat şantı da bulunmaktadır (49). Lensteki glikozun yaklaşık olarak %5'i bu yolla metabolize olur. Bu yol lens içerisinde yüksek glikoz mevcudiyeti durumunda aktive olur. Bu şant lenste diğer dokulara göre daha fazla aktiviteye sahiptir. Ancak diğer dokulardaki kullanım amacı yağ asidi biyosentezi ve NADPH senteziyken, lenste glikozun glikolitik yol ile laktik aside dönüştürülmesidir.

Lenste bulunan metabolizmalardan bir tanesi aldoz redüktaz aktivitesidir (50). Aldoz redüktaz aktivitesi lensteki sorbitol miktarını artırır. Artan sorbitol miktarı lensi bazı hastalıklarla ilişkili aköz hümör osmolaritesinin değişikliğinden korur (51). Aynı etki böbrek medullasında da izlenir (52). Bu diyabetes mellitus ve galaktozeminin katarakt yapıcı etkisini açıklayan bir etkidir. Her iki hastalıkta da aldoz redüktaz glikozu sorbitol ve galaktoza çevirir. Ancak bu dönüşümde galaktoza dönüşüm daha fazladır. Sorbitol dehidrogenaz enzimi sayesinde parçalanabilen sorbitolün aksine galaktoz lens lifi hücreleri içerisinde birikir. Bu birikim sonrasında hücre içi osmotik basınç artmasına bağlı olarak hücre su alarak şişer. Mevcut sorbitol dehidrogenazın kapasitesi oluşan fazla sorbitolü de yıkamadığı için, normalden fazlaca oluşan sorbitolde bu olaya yardımcı olur. Bu olay lens lifi hücrelerinin hasarlanmasına ve metabolik disfonksiyona yol açar (53).

Kaynaklar

1. Hoehenwarter W, Klose J, Jungblut PR. Eye lens proteomics. *Amino acids*. 2006;30(4):369-89.
2. Huang C-H, Wang Y-T, Tsa C-F, Chen Y-J, Lee J-S, Chiou S-H. Phosphoproteomics characterization of novel phosphorylated sites of lens proteins from normal and cataractous human eye lenses. *Molecular Vision*. 2011;17:186-96.
3. Andley UP. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Progress in retinal and eye research*. 2007;26(1):78-98.
4. Wistow G. The human crystallin gene families. *Human Genomics*. 2012;6(1):26-.
5. Wistow GJ, Piatigorsky J. Lens crystallins: the evolution and expression of proteins for a highly specialized tissue. *Annual review of biochemistry*. 1988;57:479-504.
6. Horwitz J, Bova MP, Ding LL, Haley DA, Stewart

- PL. Lens alpha-crystallin: function and structure. *Eye* (London, England). 1999;13 (Pt 3b):403-8.
7. Ecroyd H, Carver JA. Crystallin proteins and amyloid fibrils. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2009;66(1):62-81.
8. Lampi KJ, Ma Z, Hanson SRA, Azuma M, Shih M, Shearer TR, et al. Age-related Changes in Human Lens Crystallins Identified by Two- dimensional Electrophoresis and Mass Spectrometry. *Experimental Eye Research*. 1998;67 (1):31-43.
9. Wistow G. Evolution of a protein superfamily: relationships between vertebrate lens crystallins and microorganism dormancy proteins. *J Mol Evol*. 1990;30(2):140-5.
10. Lubsen NH, Aarts HJ, Schoenmakers JG. The evolution of lenticular proteins: the beta- and gamma-crystallin super gene family. *Prog Biophys Mol Biol*. 1988;51(1):47-76.
11. Vendra VP, Khan I, Chandani S, Muniyandi A, Balasubramanian D. Gamma crystallins of the human eye lens. *Biochimica et biophysica acta*. 2016;1860(1 Pt B):333-43.
12. Leonard M, Zhang L, Zhai N, Cader A, Chan Y, Nowak RB, et al. Modulation of N-cadherin junctions and their role as epicenters of differentiation-specific actin regulation in the developing lens. *Developmental Biology*. 2011;349 (2):363-77.
13. Talian JC, Zelenka PS. Calpactin I in the differentiating embryonic chicken lens: mRNA levels and protein distribution. *Developmental Biology*. 1991;143(1):68-77.
14. Watanabe M, Kobayashi H, Rutishauser U, Katar M, Alcalá J, Maisel H. NCAM in the differentiation of embryonic lens tissue. *Developmental Biology*. 1989;135(2):414-23.
15. Gonen T, Sliz P, Kistler J, Cheng Y, Walz T. Aquaporin-0 membrane junctions reveal the structure of a closed water pore. *Nature*. 2004;429 (6988):193-7.
16. Francis P, Chung J-J, Yasui M, Berry V, Moore A, Wyatt MK, et al. Functional impairment of lens aquaporin in two families with dominantly inherited cataracts. *Human Molecular Genetics*. 2000;9(15):2329-34.
17. Gilula NB, Goodenough DA. Gap Junctional CommunicationThe crystalline lens. A system networked by gap junctional intercellular communication. *Seminars in Cell Biology*. 1992;3 (1):49-58.
18. Mathias RT, White TW, Gong X. Lens Gap Junctions in Growth, Differentiation, and Homeostasis. *Physiological Reviews*. 2010;90 (1):179-206.
19. Musil LS, Beyer EC, Goodenough DA. Expression of the gap junction protein connexin43 in embryonic chick lens: Molecular cloning, ultrastructural localization, and post-translational phosphorylation. *The Journal of Membrane Biology*. 1990;116(2):163-75.
20. Paul DL, Ebihara L, Takemoto LJ, Swenson KI, Goodenough DA. Connexin46, a novel lens gap junction protein, induces voltage-gated currents in nonjunctional plasma membrane of *Xenopus* oocytes. *The Journal of Cell Biology*. 1991;115 (4):1077-89.
21. White TW, Bruzzone R, Goodenough DA, Paul DL. Mouse Cx50, a functional member of the connexin family of gap junction proteins, is the lens fiber protein MP70. *Molecular biology of the cell*. 1992;3(7):711-20.
22. Vaghefi E, Malcolm DT, Jacobs MD, Donaldson PJ. Development of a 3D finite element model of lens microcirculation. *Biomedical engineering online*. 2012;11:69.
23. Delamere NA, Tamiya S. Lens ion transport: from basic concepts to regulation of Na,K-ATPase activity. *Experimental eye research*. 2009;88(2):140-3.
24. Bozulich LD, Dean WL, Delamere NA. The influence of protein tyrosine phosphatase-1B on Na,K-ATPase activity in lens. *Journal of cellular physiology*. 2004;200(3):370-6.
25. Tamiya S, Dean WL, Paterson CA, Delamere NA. Regional distribution of Na,K-ATPase activity in porcine lens epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(10):4395-9.
26. Delamere NA, Dean WL. Distribution of lens sodium-potassium-adenosine triphosphatase. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1993;34(7):2159-63.
27. Ringvold A, Sagen E, Bjerve KS, Folling I. The calcium and magnesium content of the human lens and aqueous humour. A study in patients with hypocalcemic and senile cataract. *Acta ophthalmologica*. 1988;66(2):153-6.
28. Rhodes JD, Sanderson J. The mechanisms of calcium homeostasis and signalling in the lens. *Exp Eye Res*. 2009;88(2):226-34.
29. Bloemendal H, de Jong W, Jaenicke R, Lubsen NH, Slingsby C, Tardieu A. Ageing and vision: structure, stability and function of lens crystallins. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2004;86(3):407-85.
30. Cheng C, Nowak RB, Gao J, Sun X, Biswas SK, Lo W-K, et al. Lens ion homeostasis relies on the assembly and/or stability of large connexin 46 gap junction plaques on the broad sides of differentiating fiber cells. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2015;308(10):C835- C47.
31. Allen DP, Low PS, Dola A, Maisel H. Band 3 and ankyrin homologues are present in eye lens: Evidence for all major erythrocyte membrane components in same non-erythroid cell. *Biochemical and Biophysical*

- Research Communications. 1987;149(1):266-75.
- 32.Kuwabara T. Microtubules in the Lens. Archives of Ophthalmology. 1968;79(2):189-95.
- 33.Lee A, Fischer RS, Fowler VM. Stabilization and remodeling of the membrane skeleton during lens fiber cell differentiation and maturation. Developmental Dynamics. 2000;217(3):257-70.
- 34.Ireland M, Lieska N, Maisel H. Lens actin: Purification and localization. Experimental eye research. 1983;37(4):393-408.
- 35.Rafferty NS, Scholz DL, Goldberg M, Lewyckij M. Immunocytochemical evidence for an actin-myosin system in lens epithelial cells. Experimental eye research. 1990;51(5):591-600.
- 36.Kam Z, Volberg T, Geiger B. Mapping of adherens junction components using microscopic resonance energy transfer imaging. Journal of Cell Science. 1995;108(3):1051-62.
- 37.Bagchi M, Katar M, Lo WK, Yost R, Hill C, Maisel H. ERM proteins of the lens. Journal of Cellular Biochemistry. 2004;92(3):626-30.
- 38.Ireland M, Maisel H. A family of lens fiber cell specific proteins. Lens and Eye Toxicity Research. 1989;6(4):623-38.
- 39.Rafferty NS, Scholz DL. Comparative study of actin filament patterns in lens epithelial cells. Are these determined by the mechanisms of lens accommodation? Current Eye Research. 1989;8 (6):569-79.
- 40.FitzGerald PG. Lens intermediate filaments. Experimental eye research. 2009;88(2):165-72.
- 41.Menko AS, Bleaken BM, Libowitz AA, Zhang L, Stepp MA, Walker JL. A central role for vimentin in regulating repair function during healing of the lens epithelium. Molecular biology of the cell. 2014;25(6):776-90.
- 42.Sredy J, Roy D, Spector A. Identification of two of the major phosphorylated polypeptides of the bovine lens utilizing a lens cAMP-dependent protein kinase system. Current Eye Research. 1984;3(12):1423-31.
- 43.Matsuyama M, Tanaka H, Inoko A, Goto H, Yonemura S, Kobori K, et al. Defect of mitotic vimentin phosphorylation causes microphthalmia and cataract via aneuploidy and senescence in lens epithelial cells. The Journal of biological chemistry. 2013;288(50):35626-35.
- 44.Sandilands A, Prescott AR, Carter JM, Hutcheson AM, Quinlan RA, Richards J, et al. Vimentin and CP49/filensin form distinct networks in the lens which are independently modulated during lens fibre cell differentiation. Journal of Cell Science. 1995;108(4):1397-406.
- 45.Carter JM, Hutcheson AM, Quinlan RA. In vitro studies on the assembly properties of the lens proteins CP49, CP115: Coassembly with α -crystallin but not with vimentin. Experimental eye research. 1995;60(2):181-92.
- 46.Goulielmos G, Gounari F, Remington S, Müller S, Häner M, Aebi U, et al. Filensin and phakinin form a novel type of beaded intermediate filaments and coassemble de novo in cultured cells. The Journal of Cell Biology. 1996;132(4):643-55.
- 47.Goulielmos G, Remington S, Schwesinger F, Georgatos SD, Gounari F. Contributions of the structural domains of filensin in polymer formation and filament distribution. Journal of Cell Science. 1996;109(2):447-56.
- 48.Hockwin O, Blum G, Korte I, Murata T, Radetzki W, Rast F. Studies on the Citric Acid Cycle and its Portion of Glucose Breakdown by Calf and Bovine Lenses *in vitro*. Ophthalmic Research. 1971;2(3-4):143-8.
- 49.Grant CM. Metabolic reconfiguration is a regulated response to oxidative stress. Journal of Biology. 2008;7(1):1.
- 50.Yabe-Nishimura C. Aldose Reductase in Glucose Toxicity: A Potential Target for the Prevention of Diabetic Complications. Pharmacological Reviews. 1998;50(1):21-34.
- 51.Seland JH, Chylack Jr LT. Acute glucose-derived osmotic stress in rabbit lenses. Acta ophthalmologica. 1986;64(5):533-9.
- 52.Burg MB, Kador PF. Sorbitol, osmoregulation, and the complications of diabetes. The Journal of Clinical Investigation. 81(3):635-40.
- 53.Kador PF, Kinoshita JH. Diabetic and galactosaemic cataracts. Ciba Foundation symposium. 1984;106:110-31.
- 54.Vaghefi E, Malcolm DTK, Jacobs MD, Donaldson PJ. Development of a 3D finite element model of lens microcirculation. Biomedical engineering online. 2