

βB_2 晶状体蛋白与白内障

蒋燕, 康刚劲, 徐曼华, 李开明

作者单位: (646000) 中国四川省泸州市, 四川医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 蒋燕, 在读硕士研究生, 研究方向: 晶状体疾病。

通讯作者: 康刚劲, 毕业于重庆医科大学, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 晶状体疾病. 929460414@qq.com

收稿日期: 2015-11-05 修回日期: 2016-01-11

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.2.16

引用: 蒋燕, 康刚劲, 徐曼华, 等. βB_2 晶状体蛋白与白内障. 国际眼科杂志 2016; 16(2): 261-264

Beta B_2 -crystallin and cataract

Yan Jiang, Gang-Jin Kang, Man-Hua Xu, Kai-Ming Li

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Gang - Jin Kang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China . 929460414@qq.com

Received: 2015-11-05 Accepted: 2016-01-11

Abstract

• Beta B_2 -crystallin is the most abundant crystallin in the β - family, which plays an important role in the maintenance of the lens transparency and refraction. The abnormal of beta B_2 -crystallin may be associated with the formation of various types of cataract. In recent years, the mechanism of cataract which caused by the related mutations of CRYBB₂ gene is becoming a hot spot of research. This article summarized the structure, function and mutation of beta B_2 -crystallin and its relations with various types of cataract.

• **KEYWORDS:** beta B_2 -crystallin; cataract; function; structure

Citation: Jiang Y, Kang GJ, Xu MH, et al. Beta B_2 -crystallin and cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16(2): 261-264

摘要

βB_2 晶状体蛋白是 β 族晶状体蛋白中含量最多的一种,在维持晶状体的透明性和屈光性中起着重要作用。 βB_2 晶状体蛋白异常可能与多种类型白内障的形成有关。近年来,CRYBB₂基因突变所致白内障的机制成为研究的热点。本文将对 βB_2 晶状体蛋白的结构、功能、相关突变、与各类白内障关系做一综述。

关键词: βB_2 晶状体蛋白; 白内障; 功能; 结构

0 引言

晶状体蛋白是晶状体的主要组成部分,是维持晶状体透明的一个重要因素。晶状体蛋白家族可分为 α 、 β 、 γ 三类: α 晶状体蛋白为结构和功能蛋白,在晶状体内发挥分子伴侣的作用, β 、 γ 晶状体蛋白是结构蛋白,对维持晶状体的透明和屈光度也发挥一定的作用。 βB_2 晶状体蛋白是 β 晶状体蛋白中最丰富、可溶性最高、最耐热、稳定性最好、在老化中最少被修饰的蛋白质,尤其随着年龄的增长,其在维持晶状体的透明性中起着重要作用。近年来,有许多关于晶状体内 βB_2 晶状体蛋白的结构、功能、与白内障的相关性研究,本文将此做相关综述。

1 βB_2 晶状体蛋白

β 晶状体蛋白占总晶状体蛋白的35%,属于水溶性蛋白。 β 晶状体蛋白分为酸性蛋白 βA ($\beta A_{1/3}$, βA_2 , βA_4)和碱性蛋白 βB (βB_1 , βB_2 , βB_3)两类。 βB_2 晶状体蛋白是 β 族晶状体蛋白中含量最高的蛋白质,约占晶状体蛋白的14%~20%。在人类, βB_2 晶状体蛋白的编码基因为CRYBB2基因,位于22q11.2,小鼠的 $\beta 2$ 基因为CRYBB2,位于5号染色体上。完整 βB_2 晶状体蛋白由4个Greek-Key基序构成,Greek-Key基序通过 β 折叠,分为N端和C端两个结构域。C-端仅形成水溶性的单聚体,N-端结构域与其他 β 族晶状体蛋白非共价结合形成二聚体或多聚体。 βB_2 晶状体蛋白主要以2~8个亚基组成的同源或异源聚合体形式存在,在生理条件下可与其他 β 晶状体蛋白形成异源二聚体。C端之间有许多分子间的联系,突变影响分子间的联系就会影响 βB_2 晶状体蛋白的稳定性和溶解性,破坏绑定能力,破坏四聚体与其他可溶性晶状体蛋白的绑定。

2 βB_2 晶状体蛋白在晶状体中的作用

βB_2 晶状体蛋白对晶状体的透明性和屈光度的维持有重要的作用。尤其是随年龄增长,在老化的晶状体中作用更加明显。晶状体的透明,得益于晶状体蛋白相互作用而形成短程有序状态^[1]。 βB_2 晶状体蛋白与多种晶状体蛋白之间的相互作用已被证实^[2],并且对维持它们的可溶性有着重要意义。究其原因,主要有以下几方面。

2.1 较少的翻译后修饰 翻译后修饰(post-translational modifications, PTM)与年龄相关性白内障相关性研究已得到证实。随着年龄增加,晶状体蛋白发生广泛的PTM。 βB_2 晶状体蛋白发生的PTM主要包括:谷胱苷肽加合物形成、脱酰胺作用^[1-3]、消旋及异构化^[4-5]、截尾^[6]。谷胱苷

表1 CRYBB2 基因突变相关的白内障

核酸位点	基因突变	氨基酸位点	氨基酸突变	突变结果
5	C→T	2	Ala→Val	后囊下型白内障伴皮质混浊 ^[16-17]
54	G→A	剪接位点改变	过早停止	板层白内障 ^[18]
62	T→A	21	Ile→Asn	核性白内障 ^[19]
92	C→G	31	Ser→Trp	冠状白内障 ^[20]
177	G→C	59	Trp→Cys	完全性白内障 ^[20]
383	A→T	128	Asp→Val	核性白内障合并环状皮质混浊 ^[21]
433	C→T	145	Arg→Trp	常染色体显性遗传 ^[22]
436	G→A	146	Val→Met	核性白内障 ^[18]
440	A→G	147	Gln→Arg	常染色体显性遗传 ^[22]
449	C→T	150	Thr→Met	常染色体显性遗传 ^[22]
465	G→T	151	Trp→Cys	核性白内障 ^[23]
475	C→T	155	Q155X	八个家族不同表型白内障 ^[24-30]
489	C→A	159	Y159X	常染色体显性遗传 ^[22]
559	G→A	187	Val→Met	常染色体显性遗传 ^[31]
563	G→A	188	Arg→His	核性白内障 ^[32]

肽加合物形成可以增加 βB₂ 晶状体蛋白的可溶性。脱酰胺作用对 βB₂ 晶状体蛋白的可溶性影响不大^[7]。Srivastava 等^[6]也通过研究发现,βB₂ 晶状体蛋白也经历与年龄相关的截尾作用,但是随着年龄的增长,βB₂ 晶状体蛋白始终保持亲水 N 端。总的来说,βB₂ 晶状体蛋白是晶状体中可溶性最高的蛋白,也是受到翻译后修饰最少的晶状体蛋白^[1],广泛存在于其他晶状体蛋白中的氧化、甲基化、糖基化等修饰都未见发生于 βB₂ 晶状体蛋白。

2.2 可溶性 N 末端 随着年龄的增加,βB₂ 晶状体蛋白仍能保持其可溶性的 N 末端,而 α 晶状体蛋白的 C 末端及 βA₁/A₃ 和 βB₁ 晶状体蛋白的 N 末端大部分被切除。有研究报道^[8],在体外将 βB₂ 晶状体蛋白的 N 末端酶切后会导致蛋白沉淀,推测 N 末端和 βB₂ 晶状体蛋白的可溶性有关。所以 βB₂ 晶状体蛋白的水溶性有可能和 N 末端较少被切除有关。Wilmarth 等^[9]也推测 N 末端的无序去除可能和白内障的形成有关。

2.3 维持其他晶状体蛋白可溶性 βB₂ 晶状体蛋白与 βA₃ 晶状体蛋白结合能保护 βA₃ 在高温下聚集^[10]。有学者发现,把 βB₂ 从 β 晶状体蛋白寡聚体中分离后,其他 β 晶状体蛋白的可溶性会下降。βA₄、βA₃ 在 HeLa 细胞中表达有明显聚集倾向,但是如果和 βB₂ 共表达则聚集明显减少,βA₃ 热稳定性也增加^[11-12]。

2.4 维持寡聚物动态平衡 在脊椎动物晶状体中,β 晶状体蛋白以大量的同源或异源低聚物状态存在,这种存在状态对于维持晶状体的透明性起着重要作用。Lampi 等^[3]研究发现 β 晶状体蛋白,特别是 βB₂ 晶状体蛋白,不是静止的,是动态地以同源或异源二聚体的形式存在,这种结构的灵活性,可能促进其形成大小不同、高度有序、在透明晶状体中发现的结构。

2.5 较弱的钙离子绑定属性 在进化过程中,βγ 晶状体蛋白功能从一个典型的钙离子绑定蛋白变为主要的结构分子蛋白。Suman 等^[13]通过相关实验证明:进化过程中,βγ 晶状体蛋白结构的稳定性是建立在减少钙离子绑定功能的基础上的。晶状体中的 βB₂ 晶状体蛋白与其他 βγ 晶

状体蛋白一样,仅残留较弱的钙离子绑定功能^[14]。研究显示,βγ 晶状体蛋白 N 端结构域仅 1/4 位点存有较弱的钙离子绑定功能,并且剩余的钙离子绑定功能可能在维持晶状体透明中具有重要作用,而钙离子所致的有害作用可被 C 端结构域所保护^[13, 15],而 C 端结构域的则不可以。

3 βB₂ 晶状体蛋白与白内障

先天性白内障是儿童期常见的眼病,发病机制复杂,约 1/3 为遗传因素。在 β 晶状体蛋白家族中,βB₂ 晶状体蛋白与先天性白内障相关的突变报道最多,也有鼠 CRYBB2 基因敲除所致年龄相关性白内障的相关报道(表 1)。

3.1 βB₂ 晶状体蛋白与先天性白内障 βB₂ 晶状体蛋白基因突变所致白内障的最终路径是:减低 βB₂ 晶状体蛋白的水溶性及稳定性,使晶状体蛋白聚集,破坏晶状体的透明性和屈光性。但是基因突变导致白内障的致病分子机制少有报道。

动态寡聚性对于 β 晶状体蛋白水溶性和稳定性起着重要作用^[16, 33]。β 晶状体蛋白的长期稳定和功能的通过同源和异源-低聚物精确平衡达到的,这个平衡取决编码在一级序列上的信息。晶状体蛋白的动态低聚性有可能在维持 β 晶状体蛋白的水溶性和稳定性中起着重要作用,动态寡聚性平衡有可能是维持稳定性和对抗外界压力下聚集的途径。Zhang 等^[33]实验发现:当晶状体蛋白浓度 >0.2mg/L, R188H 突变体较野生型的晶状体蛋白更易变性和聚合,由此推测 βB₂ 晶状体蛋白 C 末端链在维持其稳定性和与其他蛋白质聚集性有重要作用;R188H 突变通过解聚 βB₂ 晶状体蛋白二聚体和稳定四聚体、单体而破坏低聚物动态平衡,导致先天性白内障形成,从而推测破坏寡聚物的动态平衡有可能是遗传性突变导致先天性白内障的重要机制。A2V 突变延缓四聚体的形成,轻度减少稳定性和增加 βB₂ 晶状体蛋白的聚集倾向^[16]。徐佳等研究发现,位于 βB₂ 晶状体蛋白的 N 末端的 A2V 突变对蛋白自身的寡聚化造成影响。

位于疏水核心的色氨酸残基的 W59C 和 W151C 突变则会显著影响溶解度和稳定性,而结构域表面亲水的氨基

酸突变为色氨酸后会降低蛋白稳定性,促进蛋白聚集。D128V 突变增加 β_2 晶状体蛋白 126 ~ 139 位氨基酸残基的疏水性,促进晶状体蛋白聚集^[21]。Chen 等^[23] 发现 W151C 突变促进晶状体蛋白在晶状体上皮细胞内形成聚集体,导致先天性进行性膜性白内障。

3.2 β_2 晶状体蛋白与年龄相关性白内障 PTM 调节着蛋白质的活性状态、定位、折叠以及蛋白质-蛋白质之间的交互作用^[2]。对于晶状体蛋白的不良修饰,尤其是年龄相关的修饰,会对其构型、聚合状态及溶解度造成不良影响,致使晶状体透明度下降, β_2 晶状体蛋白也发生脱酰胺基作用^[34]及消旋、异构化。

3.2.1 脱酰胺基作用 Lampi 等^[2-3] 体外研究发现,发生在 β_2 晶状体蛋白重要位点的脱酰胺基作用,尤其是 Q162 和 Q70,可破坏其稳定性及与其他晶状体蛋白之间相互的作用,最终导致晶状体蛋白聚集、沉淀。且根据修饰位点不同,影响机制存在差异,如 β_2 晶状体蛋白二聚体接口,导致二聚体连接疏松、解聚,加热时聚集、沉淀; β_2 晶状体蛋白与其他 β 晶状体蛋白内部的接口,破坏稳定性,导致聚集;若位于表面的接口,破坏与其他蛋白质的相互作用^[4]。

3.2.2 消旋和异构化 β_2 晶状体蛋白可发生消旋化的氨基酸残基数仅低于 β_1 晶状体蛋白。Hooi 等研究指出,老年晶状体中包括 β_2 晶状体蛋白在内的部分氨基酸残基发生消旋和异构化,破坏其高级结构,改变蛋白质之间相互作用,破坏其功能^[7]。尤其是位点 4 发生显著的 D- β -Asp 倒位和异构化,且老年白内障患者(67 ~ 77 岁)该位点 D/L 比为 0.88 ~ 3.21,这原来被认为是外消旋化的作用位点之一。然而通过光学分辨方法从晶状体蛋白质中检测氨基酸的异构体是非常复杂的,Maeda 等通过液相色谱-质谱联用仪(liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS)快速准确地检测到晶状体中异构化的 Asp 残基,并且推测异构化的 Asp 残基可作为研究年龄相关疾病的标记^[35-36]。另外,Zhang 等^[37] 也研究报道,敲除 CRYBB₂ 基因的小鼠发生年龄相关性白内障。

3.3 β_2 晶状体蛋白与其他类型白内障 β_2 晶状体蛋白作为晶状体主要结构蛋白之一,在糖尿病性白内障、糖皮质激素性白内障中的表达水平也有一定的变化。Su 等^[38] 将 1 型和 2 型糖尿病白内障大鼠组分别分为控制饮食组和高脂饮食组,在第 6wk 通过双向凝胶电泳技术(2-dimensional electrophoresis, 2-DE)定量分析晶状体蛋白发现,高脂饮食组 β_2 晶状体蛋白均明显低于控制饮食组;Wang 等^[39] 将晶状体放置于 1 ~ 10 $\mu\text{mmol/L}$ 地塞米松溶液中,通过 2-DE 定量分析发现, α 晶状体蛋白 A 和 B 相对含量增加,当浓度为 1 ~ 100 $\mu\text{mmol/L}$ 时, β 晶状体蛋白 B₂ 和 A₃ 相对含量增加,推测糖皮质激素性白内障形成机制为:增加了晶状体对糖皮质激素浓度的易感性。

β_2 晶状体蛋白作为结构蛋白,在维持老龄化晶状体的透明性中起着重要作用,但是其生理学功能尚不十分明确,其编码基因的突变导致白内障的分子机制有待进一步研究。蛋白质组学技术在分析晶状体蛋白的改变以及白内障发生机制等方面都有广泛的研究,同时存在一定的局限性,所以新的蛋白质组学技术有可能是未来研究 β_2 晶

状体蛋白与白内障关系的一个重要方向。 β_2 晶状体蛋白除了在晶状体中高度表达外,在视网膜、睾丸、大脑等其他组织也有表达,在老鼠受伤的视网膜神经节细胞和感光细胞的再生过程以及在维持海马功能中有重要作用,CRYBB2 基因突变会导致雌性小鼠生育能力明显下降,CRYBB2 基因的多态性可能与非裔美国人患前列腺癌的患病风险相关。因此, β_2 晶状体蛋白在晶状体、其他眼组织以及眼外组织细胞作用和功能的探索将有助于 β_2 晶状体蛋白与白内障发生发展之间关系的进一步揭示。

参考文献

- 1 Michiel M, Duprat E, Skouri - Panet F, et al. Aggregation of deamidated human betaB2-crystallin and incomplete rescue by alpha-crystallin chaperone. *Exp Eye Res* 2010;90(6):688-698
- 2 Lampi KJ, Amyx KK, Ahmann P, et al. Deamidation in human lens betaB2-crystallin destabilizes the dimer. *Biochemistry* 2006;45(10):3146-3153
- 3 Lampi KJ, Wilmarth PA, Murray MR, et al. Lens beta-crystallins: the role of deamidation and related modifications in aging and cataract. *Prog Biophys Mol Biol* 2014;115(1):21-31
- 4 Fujii N, Kawaguchi T, Sasaki H, et al. Simultaneous stereoinversion and isomerization at the Asp-4 residue in betaB2-crystallin from the aged human eye lenses. *Biochemistry* 2011;50(40):8628-8635
- 5 Hooi MY, Truscott RJ. Racemisation and human cataract. D-Ser, D-Asp/Asn and D-Thr are higher in the lifelong proteins of cataract lenses than in age-matched normal lenses. *Age (Dordr)* 2011;33(2):131-141
- 6 Srivastava OP, Srivastava K. BetaB2-crystallin undergoes extensive truncation during aging in human lenses. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301(1):44-49
- 7 Feng J, Smith DL, Smith JB. Human lens beta-crystallin solubility. *J Bio Chem* 2000;275(16):11585-11590
- 8 David LL, Shearer TR. Beta-crystallins insolubilized by calpain II in vitro contain cleavage sites similar to beta-crystallins insolubilized during cataract. *FEBS letters* 1993;324(3):265-270
- 9 Wilmarth PA, Taube JR, Riviere MA, et al. Proteomic and sequence analysis of chicken lens crystallins reveals alternate splicing and translational forms of beta B2 and beta A2 crystallins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(8):2705-2715
- 10 Takata T, Woodbury LG, Lampi KJ. Deamidation alters interactions of beta-crystallins in hetero-oligomers. *Mol Vis* 2009;15:241-249
- 11 Marin - Vinader L, Onnekink C, Van Genesen ST, et al. In vivo heteromer formation. Expression of soluble betaA4-crystallin requires coexpression of a heteromeric partner. *FEBS J* 2006;273(14):3172-3182
- 12 Liu BF, Liang JJ. Protein-protein interactions among human lens acidic and basic beta-crystallins. *FEBS Letters* 2007;581(21):3936-3942
- 13 Suman SK, Mishra A, Ravindra D, et al. Evolutionary remodeling of betagamma-crystallins for domain stability at cost of Ca²⁺ binding. *J Bio Chem* 2011;286(51):43891-43901
- 14 Srivastava SS, Mishra A, Krishnan B, et al. Ca²⁺-binding motif of betagamma-crystallins. *J Bio Chem* 2014;289(16):10958-10966
- 15 Mishra A, Krishnan B, Raman R, et al. Ca(2+) and betagamma-crystallins: An affair that did not last? *Biochim Biophys Acta* 2016;1860(1 Pt B):299-303
- 16 Xu J, Wang S, Zhao WJ, et al. The congenital cataract-linked A2V mutation impairs tetramer formation and promotes aggregation of betaB2-crystallin. *PLoS one* 2012;7(12):e51200

- 17 Yao K, Li J, Jin C, *et al.* Characterization of a novel mutation in the CRYBB2 gene associated with autosomal dominant congenital posterior subcapsular cataract in a Chinese family. *Mol Vis* 2011;17:144-152
- 18 Wang KJ, Wang BB, Zhang F, *et al.* Novel beta-crystallin gene mutations in Chinese families with nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3):337-343
- 19 Lou D, Tong JP, Zhang LY, *et al.* A novel mutation in CRYBB2 responsible for inherited coronary cataract. *Eye (Lond)* 2009;23(5):1213-1220
- 20 Santhiya ST, Kumar GS, Sudhakar P, *et al.* Molecular analysis of cataract families in India; new mutations in the CRYBB2 and GJA3 genes and rare polymorphisms. *Mol Vis* 2010;16:1837-1847
- 21 Pauli S, Soker T, Klopp N, *et al.* Mutation analysis in a German family identified a new cataract-causing allele in the CRYBB2 gene. *Mol Vis* 2007;13:962-967
- 22 Hansen L, Mikkelsen A, Nurnberg P, *et al.* Comprehensive mutational screening in a cohort of Danish families with hereditary congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3291-3303
- 23 Chen W, Chen X, Hu Z, *et al.* A missense mutation in CRYBB2 leads to progressive congenital membranous cataract by impacting the solubility and function of betaB2-crystallin. *PLoS one* 2013; 8(11):e81290
- 24 Gill D, Klose R, Munier FL, *et al.* Genetic heterogeneity of the Coppock-like cataract; a mutation in CRYBB2 on chromosome 22q11.2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(1):159-165
- 25 Litt M, Carrero-Valenzuela R, Lamorticella DM, *et al.* Autosomal dominant cerulean cataract is associated with a chain termination mutation in the human beta-crystallin gene CRYBB2. *Hum Mol Genet* 1997;6(5):665-668
- 26 Vanit A, Sarhadi V, Reis A, *et al.* A unique form of autosomal dominant cataract explained by gene conversion between beta-crystallin B2 and its pseudogene. *J Med Genet* 2001;38(6):392-396
- 27 Yao K, Tang X, Shentu X, *et al.* Progressive polymorphic congenital cataract caused by a CRYBB2 mutation in a Chinese family. *Mol Vis* 2005;11:758-763
- 28 Bateman JB, Von-Bischoffshausen FR, Richter L, *et al.* Gene conversion mutation in crystallin, beta-B2 (CRYBB2) in a Chilean family with autosomal dominant cataract. *Ophthalmology* 2007;114(3):425-432
- 29 Li FF, Zhu SQ, Wang SZ, *et al.* Nonsense mutation in the CRYBB2 gene causing autosomal dominant progressive polymorphic congenital coronary cataracts. *Mol Vis* 2008;14:750-755
- 30 Wang L, Lin H, Gu J, *et al.* Autosomal-dominant cerulean cataract in a Chinese family associated with gene conversion mutation in beta-B2-crystallin. *Ophthalmic Res* 2009;41(3):148-153
- 31 Mothobi ME, Guo S, Liu Y, *et al.* Mutation analysis of congenital cataract in a Basotho family identified a new missense allele in CRYBB2. *Mol Vis* 2009;15:1470-1475
- 32 Weisschuh N, Aisenbrey S, Wissinger B, *et al.* Identification of a novel CRYBB2 missense mutation causing congenital autosomal dominant cataract. *Mol Vis* 2012;18:174-180
- 33 Zhang K, Zhao WJ, Leng XY, *et al.* The importance of the last strand at the C-terminus in betaB2-crystallin stability and assembly. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(1):44-55
- 34 Yanshole LV, Cherepanov IV, Snytnikova OA, *et al.* Cataract-specific posttranslational modifications and changes in the composition of urea-soluble protein fraction from the rat lens. *Mol Vis* 2013;19:2196-2208
- 35 Fujii N, Takata T, Fujii N, *et al.* Isomerization of aspartyl residues in crystallins and its influence upon cataract. *Biochim Biophys Acta* 2016;1860(1 Pt B):183-191
- 36 Maeda H, Takata T, Fujii N, *et al.* Rapid survey of four Asp isomers in disease-related proteins by LC-MS combined with commercial enzymes. *Anal Chem* 2015;87(1):561-568
- 37 Zhang J, Li J, Huang C, *et al.* Targeted knockout of the mouse betaB2-crystallin gene (Crybb2) induces age-related cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5476-5483
- 38 Su S, Leng F, Guan L, *et al.* Differential proteomic analyses of cataracts from rat models of type 1 and 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(12):7848-7461
- 39 Wang L, Liu D, Liu P, *et al.* Proteomics analysis of water insoluble-urea soluble crystallins from normal and dexamethasone exposed lens. *Mol Vis* 2011;17:3423-3436