

# 先天性白内障相关晶状体蛋白基因突变的研究进展

海 玥<sup>1,2</sup>, 兰长骏<sup>1,2</sup>, 廖 莹<sup>1,2</sup>

引用:海玥,兰长骏,廖莹. 先天性白内障相关晶状体蛋白基因突变的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(6):1017-1020

基金项目:四川省科技厅应用基础研究项目(No.2019YJ0381); 南充市校企合作重大攻关项目(No.18SXHZ0492)

作者单位:<sup>1</sup>(637000) 中国四川省南充市,川北医学院附属医院眼科;<sup>2</sup>(637000) 中国四川省南充市,川北医学院眼视光学系

作者简介:海玥,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障及视觉质量。

通讯作者:廖莹,毕业于四川大学,博士,教授,硕士研究生导师,眼科副主任,研究方向:白内障及视觉质量. aleexand@163.com

收稿日期:2020-06-13 修回日期:2021-04-21

## 摘要

先天性白内障是全世界儿童视力障碍和失明的最常见原因,约四分之一与遗传相关。迄今已在遗传相关先天性白内障中发现了 100 多个基因的突变,而晶状体蛋白作为晶状体中最主要的成分,其编码基因的突变与先天性白内障的发生密切相关。大量研究证实,与先天性白内障相关的致病基因包括  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  晶状体蛋白基因、膜蛋白基因、细胞骨架蛋白基因和调节眼球发育的基因等,其中约一半的突变发生在晶状体蛋白基因中。晶状体蛋白基因的突变可能影响蛋白质的稳定性、溶解性和寡聚性,干扰晶状体的有序排列,导致晶状体混浊。本文就近年来先天性白内障相关的晶状体蛋白基因的研究进展作一简要综述。

关键词:晶状体蛋白;基因;晶状体;先天性白内障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.16

## Advances in study on mutations of congenital cataract - related lens protein genes

Yue Hai<sup>1,2</sup>, Chang-Jun Lan<sup>1,2</sup>, Xuan Liao<sup>1,2</sup>

Foundation items: Science & Technology Department of Sichuan Province (No.2019YJ0381); Key Project of Nanchong City and University Cooperation (No.18SXHZ0492)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xuan Liao. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. aleexand@163.com

Received:2020-06-13 Accepted:2021-04-21

## Abstract

• Congenital cataract is the most common cause of visual impairment and blindness in children worldwide, with about a quarter is related to genetics. To date, more than 100 gene mutations have been found in inherited congenital cataracts. As the most important component of the crystalline lens, the gene mutation of lens protein is closely related to congenital cataract. A large number of studies have confirmed that the pathogenic genes associated with congenital cataract include  $\alpha/\beta/\gamma$  lens protein gene, membrane protein gene, cytoskeleton protein gene, and so on. About half of the mutations occurred in the lens protein genes, and the gene mutation may affect the stability, solubility and oligopoly of the protein, as well as interfere with the orderly arrangement of lens fibers, and lead to lens opacity. In this paper, the research progress of lens protein genes related to congenital cataract in recent years is reviewed.

• KEYWORDS:crystallin; gene; lens; congenital cataract

Citation: Hai Y, Lan CJ, Liao X. Advances in study on mutations of congenital cataract-related lens protein genes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):1017-1020

## 0 引言

先天性白内障(congenital cataract)是儿童常见的致盲性眼病,其特征是出生时或出生后不久出现晶状体混浊,发病率为 0.6/10000 至 6/10000<sup>[1]</sup>,8%~25%的先天性白内障是由遗传因素引起的,具有显著的临床异质性和基因异质性<sup>[2]</sup>;因为分子机制的复杂性,所以编码晶状体蛋白的基因突变可能导致不同的表型,根据形态学可分为核型、片层型、皮质型、极型、壁型、脉状、珊瑚状等多种亚型<sup>[3]</sup>。先天性白内障可孤立发生,或伴发其他眼部综合征和发育缺陷,或表现为多系统遗传性综合征。遗传性先天性白内障大多数为单基因突变<sup>[1]</sup>,有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和性染色体连锁遗传三种遗传方式。其中常染色体显性遗传是最常见的形式,并且具有高度的外显率。迄今为止,遗传性先天性白内障突变筛查已鉴定出近 200 个基因位点和 100 多个致病基因<sup>[4]</sup>。

晶状体的发育依赖于基因与其产物在时间和空间上结合的协调作用。由于遗传物质突变导致晶状体蛋白结构功能异常,使晶状体透明度改变,即导致白内障的发生。大量研究证实,与先天性白内障相关的致病基因包括  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  晶状体蛋白基因、膜蛋白基因、调节眼球发育的基因、细胞骨架蛋白基因等,其中,约一半的突变发生在晶状体蛋白基因中<sup>[5]</sup>。晶状体蛋白作为晶状体特有的蛋白质之一,占晶状体水溶性蛋白的比例高达 90%,其特殊的空间排列顺序对于维持晶状体的透明性至关重要。晶状体蛋白基因的突变可能影响蛋白质的稳定性、溶解性和寡聚

性,干扰晶状体的有序排列,导致晶状体混浊。现就先天性白内障相关的晶状体蛋白编码基因的突变综述如下。

## 1 晶状体蛋白的结构功能

晶状体蛋白主要功能是作为晶状体纤维细胞的结构蛋白,通过亚基间的相互作用使其形成十分持久稳固的结构。由于其在晶状体内具有均匀浓度梯度,而使晶状体具有透明和折光的特性,因此晶状体蛋白的稳定性和紧密有序性对于晶状体透明度至关重要。晶状体蛋白存在于人的整个生存期中,虽在不同情况下表现的蛋白质组不同,但在合成后极少更新,几乎伴随终身。随年龄增长晶状体蛋白合成及降解必需的细胞器逐渐减少,其过程也受到环境因素,如吸烟、紫外线照射、抗氧化食物摄取量少、某些药物等的影响。晶状体蛋白可分为 $\alpha$ 家族和 $\beta\gamma$ 家族, $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三种晶状体蛋白在晶状体发育过程中的分布是不均衡和分阶段的<sup>[6]</sup>。

$\alpha$ -晶状体蛋白属于小分子热休克蛋白家族成员,具有分子伴侣活性,在体外可识别及结合非折叠蛋白成分,在体内可以捕捉有凝集倾向的蛋白,使其保持再次折叠的构象,从而抑制蛋白凝集。无论在体外还是体内, $\alpha$ -晶状体蛋白均可以阻止细胞凋亡。在体外, $\alpha$ -晶状体蛋白还可以通过磷酸化发挥自身激酶的作用,保护多种酶免受失活。 $\alpha$ -晶状体蛋白与一定数量 $\beta$ -晶状体蛋白、 $\gamma$ -晶状体蛋白结合,可以阻止光凝损伤和热损伤,并能够通过干扰和调节细胞骨架影响细胞结构。

$\beta$ -晶状体和 $\gamma$ -晶状体同属于 $\beta\gamma$ -晶状体家族,结构具有很高相似性,可以折叠成两个相似的结构域。每个结构域由两个称为 *Greek* 的关键基序组成,是蛋白质中最稳定的结构,具有潜在的  $\text{Ca}^{2+}$  结合特性<sup>[7]</sup>。 $\beta$ -晶状体蛋白可形成不同尺寸的聚集体,能够自结合形成二聚体与其他 $\beta$ -晶状体形成异二聚体。

$\gamma$ -晶状体蛋白作为晶状体蛋白家族中最小和最简单的成员,也是寿命最长的蛋白质之一。过去曾被广泛研究的 $\beta\text{S}$ -晶状体蛋白,鉴于与其他 $\gamma$ -晶状体蛋白更具相似性,现在被重新归类到 $\gamma\text{S}$ -晶状体蛋白。 $\gamma\text{S}$ -晶状体蛋白是后天合成的,在晶状体的发育过程中它们的相对比例随着 $\alpha$ 和 $\beta$ -晶状体蛋白的增加而降低<sup>[8]</sup>。 $\gamma\text{S}$ -晶状体蛋白的基因突变与先天性白内障和发育性白内障均有关。 $\gamma$ -晶状体蛋白不仅是晶状体的结构蛋白,还参与晶状体细胞的发育、分化及维持透明度。

## 2 晶状体蛋白的基因突变

### 2.1 $\alpha$ -晶状体蛋白的基因突变

$\alpha$ -晶状体蛋白是由 $\alpha\text{A}$ 与 $\alpha\text{B}$ 亚基组成的四聚体,在四聚体中 $\alpha\text{A}$ 和 $\alpha\text{B}$ 亚基的比例为3:1,分别由21q22.3染色体上的 $\text{CRYAA}$ 和11q22.3染色体上的 $\text{CRYAB}$ 编码。 $\alpha\text{A}$ 主要在晶状体中表达,在其他组织中以很低的水平存在;但 $\alpha\text{B}$ 却存在于许多组织类型中,比如心肌, $\text{CRYAB}$ 突变引起的白内障往往伴发肌原纤维肌病和心肌病<sup>[9]</sup>;并且 $\alpha\text{A}$ 在晶状体发育过程中持续表达,而 $\alpha\text{B}$ 是应力诱导的。 $\alpha\text{A}$ 和 $\alpha\text{B}$ 都存在于晶状体上皮细胞中,在分化的纤维细胞中的水平显著升高。

迄今为止, $\text{CRYAA}$ 中的25个突变和 $\text{CRYAB}$ 中的18个突变被发现与先天性白内障相关<sup>[10]</sup>。既往研究中相继报道了 $\text{CRYAA}$ 基因突变时其编码蛋白分子伴侣样活性下降,而分子伴侣的功能即阻止其他晶状体蛋白的聚集,以保持晶状体的长期透明。一部分观点认为分子伴侣功能的丧失可能并不足以引起白内障,而突变蛋白本身的高度

寡聚体化才是病因,而另一部分则认为即使分子伴侣功能正常,也不能阻止突变蛋白的聚集。 $\alpha$ -晶状体蛋白含有一个保守的结构域,两侧由疏水的 $\text{NH}_2$ 端结构域或亲水的非结构化 $\text{COOH}$ 端结构域组成。蛋白质结构分析表明, $\alpha\text{A}$ -晶状体蛋白的R116C(精氨酸→半胱氨酸)、R116H(精氨酸→组氨酸)、G98R(甘氨酸→精氨酸),以及 $\alpha\text{B}$ -晶状体蛋白上的R120G(精氨酸→甘氨酸)、D109H(天冬氨酸→组氨酸)、D140N(天冬氨酸→天冬酰胺)突变都发生在 $\alpha$ -晶状体蛋白结构域的弓环和发夹环上,导致 $\beta$ 折叠和二聚体畸形,从而影响蛋白质结构和功能<sup>[11]</sup>。此外, $\text{CRYAA}$  p.R116H(精氨酸→组氨酸)和 $\text{CRYAB}$  p.R120G(精氨酸→甘氨酸)突变蛋白在热环境中不太稳定,容易聚集。Vanita等<sup>[12]</sup>报道了 $\text{CRYAA}$ 的p.R49C(精氨酸→半胱氨酸)突变,其位点位于 $\alpha$ -晶状体蛋白结构域以外; $\text{CRYAA}$ 上的无义突变W9X,终止密码子的过早形成导致了编码蛋白的异常。最近,Liu等<sup>[13]</sup>报道了 $\text{CRYAA}$ 基因的c.34C>T杂合子变异,变异导致密码子12(p.R12)的胱氨酸取代高度保守的精氨酸,突变的 $\text{CRYAA}$ 蛋白的二级结构发生了变化,局部疏水性增加。

目前已知 $\text{CRYAB}$ 的突变与孤立性后极白内障、心肌病或肌原纤维肌病等非综合征临床表型有关。其中,外显子1上所报道的均为错义突变,并与孤立性白内障相关,外显子2上暂无已报道的突变,而外显子3上的突变可能表现为上述任何表型。Ghahramani等<sup>[14]</sup>发现 $\alpha\text{B}$ -晶状体蛋白的P20R(脯氨酸→精氨酸)和A171T(丙氨酸→苏氨酸)突变会引起晶状体蛋白结构和功能发生不同程度的改变,其中A171T突变蛋白显示了明显的三级结构改变,P20R表现出明显的二级结构改变,两者均有淀粉样纤维形成增强的趋势。 $\alpha\text{B}$ -晶状体蛋白的P20R和A171T突变蛋白相比,具有较弱的伴侣样活性和增加的寡聚体大小及分布。此外,在一些研究中,A171T突变蛋白的结构和功能性质保持相对不变。此外,表达A171T突变蛋白的细胞相比与正常细胞更容易凋亡,这一现象可能与白内障的发病有关。既往报道较多的缺失突变为 $\text{CRYAB}$ 编码区外显子3上的一个缺失突变450delA,该突变造成了150个密码子的移码突变,产生异常蛋白。这些突变的致病性还需通过动物实验模型和更大的样本量来验证。

### 2.2 $\beta$ -晶状体蛋白的基因突变

$\beta$ -晶状体蛋白由7个亚基组成,分为酸性蛋白与碱性蛋白。其中酸性蛋白包括 $\beta\text{A}_1/\text{A}_3$ 、 $\beta\text{A}_2$ 、 $\beta\text{A}_4$ ,碱性蛋白包括 $\beta\text{B}_1$ 、 $\beta\text{B}_2$ 、 $\beta\text{B}_3$ ,分别由 $\text{CRYBA}_1$ 、 $\text{CRYBA}_2$ 、 $\text{CRYBA}_4$ 、 $\text{CRYBB}_1$ 、 $\text{CRYBB}_2$ 和 $\text{CRYBB}_3$ 基因编码。实际上, $\beta\text{A}_1$ 和 $\beta\text{A}_3$ 是由相同的基因编码,但转录本不同。 $\beta$ -晶状体蛋白只存在于晶状体纤维细胞中,不存在于晶状体上皮中。

$\beta$ -晶状体蛋白家族中最常见的突变有 $\text{CRYBA}_3/\text{A}_1$ 基因剪接位点突变c.2151G>A和 $\text{CRYBB}_2$ 基因的无义突变p.Q155X,前者影响mRNA的剪接过程,导致*Greek*关键基序的缺失,而后者与基因转化和拷贝数变异有关。被报道的 $\beta$ -晶状体蛋白错义突变还有定位于22号染色体上的 $\text{CRYBB}_2$ 外显子6上W151C(色氨酸→半胱氨酸)突变<sup>[15]</sup>、q11.2-q12.1上 $\text{CRYBB}_1$ 外显子6上的X253R杂合子突变<sup>[16]</sup>和G220X突变,以及 $\text{CRYBB}_3$ 外显子6上G165R(甘氨酸→精氨酸)突变,其中G220X突变可能与粉尘状白内障

障相关。而 *CRYBB<sub>2</sub>* 基因中发现的第一个突变 C475T 起初被认为与蓝白色环形晶状体混浊相关,但同样的突变相继被发现在盘状白内障家系和缝状白内障家系中,目前认为其启动子区的变化引起 *CRYBB<sub>2</sub>* 在晶状体或其他晶状体基因中作为周围修饰剂的表达异常,从而导致表型的多样性。

Li 等<sup>[17]</sup>报道 *CRYBA<sub>4</sub>* 的突变 G64W (甘氨酸→色氨酸),并发现该突变会导致蛋白质的错误折叠,进而降低蛋白质的稳定性,且使 *CRYBA<sub>4</sub>* 与 *CRYBB<sub>1</sub>* 的相互作用受阻,进一步破坏了 *CRYBA<sub>4</sub>* 蛋白质的稳定性。Chen 等<sup>[18]</sup>在对 2 个常染色体显性遗传性的先天性核性白内障家系的研究中发现了 *CRYBB<sub>1</sub>* (c.347T>C) 和 *CRYBB<sub>2</sub>* (c.355G>A) 突变,这两种突变在以前的报道中尚未发现。Jin 等<sup>[19]</sup>在先天性白内障伴有小眼球症家系发现了一个 *CRYBB<sub>1</sub>* 新的错义突变 p.S93R (丝氨酸→精氨酸),该突变所在家系的遗传方式为常染色体显性遗传。目前仍不能排除 S93 的翻译后修饰(例如磷酸化)为  $\beta\gamma$ -晶状体正常结构完整所必需。位于 *CRYBA<sub>1/3</sub>* 外显子 4 上 3 个碱基缺失形成的 G91del 突变,被报道可能与先天性板层白内障相关。 $\beta$ -晶状体中的大多数错义突变可能通过破坏 *Greek* 关键基序,降低蛋白质的溶解度,改变动态寡聚平衡,增加蛋白水解的易感性或改变蛋白质-蛋白质的相互作用而诱发先天性白内障<sup>[20]</sup>。

**2.3  $\gamma$ -晶状体蛋白的基因突变**  $\gamma$ -晶状体蛋白由人晶状体中的  $\gamma A$ 、 $\gamma B$ 、 $\gamma C$ 、 $\gamma D$ 、 $\gamma E$ 、 $\gamma F$  和  $\gamma S$  组成。在小鼠中, $\gamma A$  到  $\gamma F$  基因位于 1 号染色体, $\gamma S$  基因位于 16 号染色体。在人类, $\gamma$ -晶状体蛋白基因也是一个簇, $\gamma A \sim F$  呈串联重复基因簇排列,序列相似性百分比高。不同的是,人类 *CRYGE* 和 *CRYGF* 是假基因,只有 *CRYGC* 和 *CRYGD* 具有很高的活性,*CRYGA* 和 *CRYGB* 的存在水平很低<sup>[21]</sup>。引起先天性白内障的基因突变主要见于 *CRYGC*、*CRYGD* 和 *CYRGS* 基因,前两者变异主要导致核型白内障和珊瑚状表型白内障<sup>[22]</sup>。到目前为止,已经报道了大约 25 个 *CRYGC* 突变、25 个 *CRYGD* 突变和 8 个 *CYRGS* 突变<sup>[23-24]</sup>。

*CRYGC* 基因突变 p.G129C (甘氨酸→半胱氨酸) 促进易聚集中间体的积累,并能形成细胞毒性淀粉样聚集体<sup>[25]</sup>。*CRYGC* 基因中的 5 碱基插入引起的白内障 (C.119\_123dup, C238ins GCGGC, p.C42Afs \* 63),该突变导致了晶状体微结构的混乱。*CRYGD* 的突变 p.R14C (精氨酸→半胱氨酸), p.R36S (精氨酸→丝氨酸) 和 p.R58H (精氨酸→组氨酸) 没有改变蛋白质的折叠,而是改变了晶状体蛋白的表面性质<sup>[26]</sup>,例如突变体 R58H 表面疏水性的变化导致单个的突变体聚合成不溶性聚集体,进而表现为针状白内障。*CRYGD* 的突变 p.L45P, p.R140X, p.W156X 和 *CRYGC* 的突变 p.W157X 都影响了 *Greek* 关键基序,使蛋白质溶解度降低,提高了晶状体成核速率<sup>[27]</sup>。

与白内障相关的其他  $\gamma$ -晶状体蛋白突变,其表面疏水性随溶解度的降低而增加<sup>[28]</sup>,导致晶状体蛋白在近似生理的温和条件下的自聚集,以及对化学和热变性的敏感性增加。Bari 等<sup>[5]</sup>的构象分析揭示了 p.G57W (甘氨酸→色氨酸) 突变降低了  $\gamma S$ -晶状体蛋白的热稳定性。Ji 等<sup>[29]</sup>报道中指出 p.W43R (色氨酸→精氨酸) 突变降低了  $\gamma D$ -晶状体蛋白的稳定性,增加了其对紫外线照射的敏感性。*CRYGD* 上的 c.124G>A [p.V42M (缬氨酸→甲硫氨

酸)] 突变导致了先天性核性白内障,这种突变被证明是扭曲了分子的紧密堆积,打开了蛋白质的三级结构,将通常埋藏在蛋白质内部中的疏水残基暴露于表面。另有研究表明,一些对蛋白质结构和稳定性影响不大的突变可能会增加  $\gamma$  晶状体对氧化应激的反应<sup>[30]</sup>,并认为这种敏感性的变化可能是白内障发生的重要触发因素之一。总的来说,突变体比野生型  $\gamma$ -晶状体蛋白更容易沉淀和产生散射光。

### 3 小结

总之,随着近年来测序技术和分子生物学研究的进步,先天性白内障的遗传特征和结构变异逐渐被揭示。这些研究不仅有助于突变基因的定位,也为致病机制的揭示提供了一定的实验基础。但是表观遗传学研究也提示,仅从 DNA 序列上寻找疾病病因是片面的,DNA 甲基化、基因组印记、RNA 编辑等更复杂的机制也可引起细胞表型或基因表达的变化。随着未来技术的不断提高和完善,先天性白内障的发病机制将得到更好的了解和诠释,以期为更有效的预防、诊断和治疗提供依据和策略。

### 参考文献

- Reddy A, Francis PJ, Berry V, et al. Molecular Genetic Basis of Inherited Cataract and Associated Phenotypes. *Surv Ophthalmol* 2004; 49 (3): 300-315
- Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child* 2017;102(9):853-857
- Shiels A, Hejtmancik JF. Genetic origins of cataract. *Arch Ophthalmol Chic* 2007;125(2):165-173
- Messina - Baas O, Cuevas - Covarrubias SA. Inherited congenital cataract: a guide to suspect the genetic etiology in the cataract Genesis. *Mol Syndromol* 2017;8(2):58-78
- Bari KJ, Sharma S, Chary KVR. Structure of G57W mutant of human  $\gamma S$ -crystallin and its involvement in cataract formation. *J Struct Biol* 2019;205(3):72-78
- Augusteyn RC. On the growth and internal structure of the human lens. *Exp Eye Res* 2010;90(6):643-654
- Serebryany E, King JA. The  $\beta\gamma$ -crystallins: Native state stability and pathways to aggregation. *Prog Biophys Mol Biol* 2014;115(1):32-41
- Vendra VP, Khan I, Chandani S, et al. Gamma crystallins of the human eye lens. *Biochim Biophys Acta* 2016;1860(1 Pt B):333-343
- Selcen D, Engel AG. Myofibrillar myopathy caused by novel dominant negative  $\alpha B$ -crystallin mutations. *Ann Neurol* 2003;54(6):804-810
- Song ZX, Si N, Xiao W. A novel mutation in the *CRYAA* gene associated with congenital cataract and microphthalmia in a Chinese family. *BMC Med Genet* 2018;19(1):190
- Sacconi S, Féasson L, Antoine JC, et al. A novel *CRYAB* mutation resulting in multisystemic disease. *Neuromuscul Disord* 2012; 22 (1): 66-72
- Vanita V, Jai RS, James FH, et al. A novel fan-shaped cataract-microcornea syndrome caused by a mutation of *CRYAA* in an Indian family. *Mol Vis* 2006;12: 518-522
- Liu Q, Zhu S. Clinical characteristics of congenital lamellar cataract and myopia in a Chinese family. *Biosci Rep* 2020;40(2):BSR20191349
- Ghahramani M, Yousefi R, Niazi A, et al. The congenital cataract-causing mutations P20R and A171T are associated with important changes in the amyloidogenic feature, structure and chaperone-like activity of human  $\alpha B$ -crystallin. *Biopolymers* 2020;111(5):e23350
- Santhiya ST, Maniasrastry SM, Rawley D, et al. Mutation Analysis of Congenital Cataracts in Indian Families: Identification of SNPs and a New Causative Allele in *CRYBB2* Gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(10): 3599-3607

16 Wang KJ, Wang BB, Zhang FJ, *et al.* Novel  $\beta$ -Crystallin Gene Mutations in Chinese Families With Nuclear Cataracts. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(3): 337-343

17 Li W, Ji Q, Wei Z, *et al.* Biochemical characterization of G64W mutant of acidic beta-crystallin 4. *Exp Eye Res* 2019;186:107712

18 Chen P, Hao C, Xiao JP, *et al.* Novel mutations in CRYBB1/CRYBB2 identified by targeted exome sequencing in Chinese families with congenital cataract. *Int J Ophthalmol* 2018;11(10): 1577-1582

19 Jin A, Zhang Y, Xiao D, *et al.* A novel mutation p. S93R in CRYBB1 associated with dominant congenital cataract and microphthalmia. *Curr Eye Res* 2020; 45(4): 483-489

20 Xu J, Zhao WJ, Xiang JC, *et al.* Introduction of an extra tryptophan fluorophore by cataract-associated mutations destabilizes  $\beta$ B2-crystallin and promotes aggregation. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 504(4): 851-856

21 Zhu JY, Lin S, Ye J. YAP and TAZ, the conductors that orchestrate eye development, homeostasis, and disease. *J Cell Physiol* 2018; 234(1):246-258

22 Berry V, Georgiou M, Fujinami K, *et al.* Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol* 2020;104(10):1331-1337

23 Dudakova L, Stranecky V, Ulmanova O, *et al.* Correction to: Segregation of a novel p. (Ser270Tyr) MAF mutation and p. (Tyr56\*) CRYGD variant in a family with dominantly inherited congenital cataracts.

*Mol Biol Rep* 2017;44(6):441

24 Zhong ZL, Wu ZH, Han LY, *et al.* Novel mutations in CRYGC are associated with congenital cataracts in Chinese families. *Sci Rep* 2017;7(1):189

25 Xi YB, Chen XJ, Zhao WJ, *et al.* Congenital cataract-causing mutation G129C in  $\gamma$ C-crystallin promotes the accumulation of two distinct unfolding intermediates that form highly toxic aggregates. *J Mol Biol* 2015;427(17):2765-2781

26 Karunakaran R, Srikumar PS. A molecular dynamics approach to explore the structural characterization of cataract causing mutation R58H on human  $\gamma$ D-crystallin. *Mol Cell Biochem* 2018;449(1-2):55-62

27 Zhai Y, Li J, Zhu Y, *et al.* A nonsense mutation of  $\gamma$ D-crystallin associated with congenital nuclear and posterior polar cataract in a Chinese family. *Int J Med Sci* 2014;11(2):158-163

28 Pande A, Ghosh KS, Banerjee PR, *et al.* Increase in surface hydrophobicity of the cataract-associated P23T mutant of human gammaD-crystallin is responsible for its dramatically lower, retrograde solubility. *Biochemistry* 2010;49(29):6122-6129

29 Ji FL, Jung J, Koharudin LM, *et al.* The human W42R  $\gamma$ D-crystallin mutant structure provides a link between congenital and age-related cataracts. *J Biol Chem* 2013;288(1):99-109

30 Zhao WJ, Yan YB. Increasing susceptibility to oxidative stress by cataract-causing crystallin mutations. *Int J Biol Macromol* 2018; 108: 665-673