

# 晶状体蛋白与年龄相关性白内障研究进展

姚 瑶, 徐国兴

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81070715); 福建省创新平台基金(No. 2010Y2003)

作者单位: (350005) 中国福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究所

作者简介: 姚瑶, 眼科学硕士, 研究方向: 晶状体病。

通讯作者: 徐国兴, 教授, 眼科学博士研究生导师, 研究方向: 晶状体、视网膜病. fjmuxgx@163.com

收稿日期: 2013-11-18 修回日期: 2014-01-15

## Advances of crystallins and age-related cataract

Yao Yao, Guo-Xing Xu

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81070715); Innovative Platform of Fujian Province, China (No. 2010Y2003)

Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Guo-Xing Xu, Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxgx@163.com

Received: 2013-11-18 Accepted: 2014-01-15

### Abstract

• Crystallin is a major structural protein within the lens, some post-translational modifications (PTM) can change the structure or solubility of crystallin and result in the opacity of lens while others may related to the protection of lens protein. Especially the decline of the chaperon activity of  $\alpha$  crystallin results in the aggregation of some crystallins and the inactivation of enzymes, which is closely associated with the pathogenesis of age-related cataract (ARC). The exact etiology of ARC is still unknown. Although much effort has been directed towards slowing progression or preventing the occurrence of cataract, the main management of cataract remains surgical. The current research progress of crystallin and its contribution to age-related cataract was reviewed in this article.

• **KEYWORDS:** crystallin; age-related cataract; protein post-translational modification

**Citation:** Yao Y, Xu GX. Advances of crystallins and age-related cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(2):255-258

### 摘要

晶状体蛋白是晶状体内重要的结构蛋白,多种蛋白质的翻译后修饰(post translational modification, PTM)可引起晶状体蛋白结构、溶解度的改变并最终导致白内障形成,而另一些翻译后修饰则可能与晶状体蛋白的保护作用相关。特别是 $\alpha$ 晶状体蛋白分子伴侣活性的下降可导致其他晶状体蛋白的凝聚和酶的失活,与年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)的发生密切相关。年龄相关性白内障为多因素疾病,目前确切病因不明,手术仍是治疗年龄相关性白内障的主要手段,尚无有效可以延缓或预防该疾病的药物。本文就目前主要的晶状体蛋白与年龄相关性白内障的关系及研究进展进行综述。

**关键词:** 晶状体蛋白; 年龄相关性白内障; 蛋白质翻译后修饰

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.02.15

**引用:** 姚瑶, 徐国兴. 晶状体蛋白与年龄相关性白内障研究进展. *国际眼科杂志* 2014;14(2):255-258

### 0 引言

众所周知,年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)是全球首位致盲眼病,也是老年人视力下降的主要原因。据WTO报告,到2020年,全球因白内障而致盲的患者预计将超过4千万<sup>[1]</sup>。仅在美国,每年花在白内障手术以及相关的医疗费用估计为6亿美元。迄今对白内障的发病机制还未完全达成共识,也没有确切的药物能延缓或治疗白内障,手术仍然是唯一有效的治疗途径。因此,探索预防ARC的发生、延迟其发病、延缓其发展的途径,具有重要意义。大量的研究表明,白内障的发生与晶状体蛋白翻译后修饰、蛋白比例和结构的改变所导致的晶状体上皮细胞的凋亡有直接关系。

### 1 晶状体蛋白

晶状体蛋白是晶状体上皮细胞的主要成分,占晶状体中水溶性蛋白的90%,分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 3类。

**1.1  $\alpha$ 晶状体蛋白**  $\alpha$ 晶状体蛋白由 $\alpha A$ 、 $\alpha B$ 两种亚基组成,占人晶状体蛋白的40%、是晶状体最主要的结构蛋白。 $\alpha A$ 晶状体蛋白主要存在于晶状体中, $\alpha B$ 晶状体蛋白则在心脏、骨骼肌、肾脏以及在很多神经系统疾病中大量表达。 $\alpha$ 晶状体蛋白属小热休克蛋白(sHsp)家族,具有分子伴侣活性,也能促进 $\beta\gamma$ -晶状体蛋白的正确折叠,应激情况如热损伤、光损伤、氧化损伤和病理状态时,它能阻止蛋白变性聚集、沉淀和程序性死亡。 $\alpha B$ 晶状体蛋白能特异性结合到蛋白酶体,影响聚集并使其易于降解,在细胞周期的磷酸化过程中产生作用<sup>[2]</sup>,可抑制微管蛋白变性和

凝集,对微管蛋白有保护作用<sup>[3]</sup>。 $\alpha$ A晶状体蛋白抗细胞凋亡能力较强,应激时 $\alpha$ B晶状体蛋白过度表达,可延缓凋亡因子 caspase-3 的成熟<sup>[4]</sup>。 $\alpha$ A亚基C端序列、 $\alpha$ B亚基C端的伸展性变化,以及两种亚基的分离和重组动态变化都有助于维持其分子伴侣活性。同时 $\alpha$ 晶状体蛋白在晶状体外也有保护缺血心肌的作用;亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病等神经系统病也与其在神经系统的异常聚集有密切关系。

**1.2  $\beta$ 晶状体蛋白**  $\beta$ 晶状体蛋白属于 $\beta/\gamma$ 晶状体蛋白超家族, $\beta$ 晶状体蛋白对基因组稳定性有保护作用。 $\beta$ A1/3, $\beta$ A2, $\beta$ A4为酸性蛋白, $\beta$ B1, $\beta$ B2, $\beta$ B3为碱性蛋白。其中 $\beta$ B2晶状体蛋白相对含量最高,对于外界氧化、糖基化、热变性等抗修饰作用较强。随着晶状体的老化, $\beta$ B2晶状体蛋白呈反常年龄依赖性增高<sup>[5]</sup>,将有助于弥补 $\alpha$ 晶状体蛋白减少导致的伴侣作用减低的影响。同时 $\beta$ B2晶状体蛋白其在晶状体外尤其是对视网膜神经节细胞的再生及生殖功能的影响,是该蛋白近年来备受关注的新课题。

**1.3  $\gamma$ 晶状体蛋白**  $\gamma$ 晶状体蛋白占晶状体水溶性蛋白的30%<sup>[6]</sup>,其惰性通常用于维持晶状体结构。

## 2 晶状体蛋白的翻译后修饰与白内障的发生

当晶状体内的晶状体蛋白受到糖基化、氧化、磷酸化、脱酰胺化、氨甲酰化、乙酰化、甲基化、消旋化和异构化、醛类的修饰、切除作用等翻译后修饰(post translational modification, PTM)的影响时,其分子伴侣的保护作用明显下降,导致蛋白质不稳定部分地展开,形成影响光散射的不溶性蛋白质聚集倾向中间体,导致晶状体折射度、光散射和透明度改变,进而诱发白内障。由于晶状体蛋白很少或几乎没有更新,因此,随着年龄增加,不良的PTM就会逐渐累积。

**2.1 糖基化** 在高糖的病理情况下,晶状体蛋白发生非酶糖基化反应,形成高分子聚合产物,其分子伴侣活性也随之丧失,最终形成白内障<sup>[7]</sup>。Yan等<sup>[8]</sup>发现其中 $\gamma$ III晶状体蛋白最易糖基化且在早期出现。

**2.2 氧化作用** 自由基、羟自由基,超氧阴离子自由基和单线态氧都可在物种体内产生氧化作用。自由基可氧化晶状体蛋白氨基酸的巯基,在蛋白内部或者蛋白之间形成二硫键;如 $\alpha$ A、 $\alpha$ B、 $\beta$ A1和 $\beta$ A3晶状体蛋白中色氨酸被氧化,ARC中 $\beta/\gamma$ 晶状体蛋白特定的半胱氨酸残基、甲硫氨酸残基被氧化等,从而使蛋白交联,最终形成白内障。ARC晶状体膜上的脂质过氧化也导致晶状体混浊。McGreal等<sup>[9]</sup>发现 $\alpha$ B晶状体蛋白在氧化应激条件下保护晶状体和视网膜细胞的功能至少部分通过保护线粒体功能和抗氧化保护细胞色素C来实现。

**2.3 磷酸化** 磷酸化是 $\alpha$ 晶状体蛋白最常见的翻译后修饰之一。磷酸化是指蛋白质磷酸激酶将ATP磷酸基转移到蛋白质的特定位点上,常作用于 $\alpha$ A晶状体蛋白Ser122和 $\alpha$ B晶状体蛋白Ser45、Ser19、Ser59丝氨酸基团。

**2.4 脱酰胺化** 脱酰胺化是老年化晶状体最主要的非酶促修饰之一,并随年龄的增长而增加。脱酰胺化会引入负电荷,改变蛋白质的三级结构并降低其稳定性,降低晶状

体蛋白的分子伴侣活性<sup>[10]</sup>。近年的研究发现,脱酰胺被认为是 $\beta$ 晶状体的主要年龄相关的修改,脱酰胺化能降低 $\beta$ A3、 $\beta$ B1、 $\beta$ B2、 $\gamma$ B1、 $\gamma$ D晶状体蛋白的热稳定性以及 $\gamma$ D晶状体蛋白对解折叠的保护作用;同时 $\alpha$ 晶状体蛋白的分子伴侣功能并不能完全预防和保护这种脱酰胺化导致的蛋白质凝聚与沉淀<sup>[11]</sup>。脱酰胺也发生于 $\alpha$ B晶状体蛋白的天冬酰胺Asn-78和Asn-146, $\alpha$ A晶状体蛋白的Asn-101和Asn-123上,还会发生于 $\gamma$ S晶状体蛋白中半胱氨酸Cys和天冬酰胺Asn残基上。兰皮和他的同事发现,与野生型蛋白相比,脱酰胺化的 $\beta$ A3和 $\beta$ B1晶状体稳定性降低,聚集倾向增加<sup>[12]</sup>。Chaves等<sup>[13]</sup>证实单独的脱酰胺作用对于 $\alpha$ A晶状体蛋白的分子伴侣活性有很大的影响,而这些均与ARC的生成相关, $\alpha$ A晶状体蛋白单独施加脱酰胺比N端结构域或C-末端切除作用其伴侣活性受到更大的影响。有研究证明紫外线的圆二色性谱分析表明 $\alpha$ A脱酰胺化突变体中的 $\beta$ 折叠片含量增加,色氨酸和总荧光光谱研究表明脱酰胺基 $\alpha$ A突变改变微环境。

**2.5 氨甲酰化作用** 随着年龄增加,严重的氨甲酰化会使 $\alpha$ 2晶状体蛋白间交联、聚合、沉淀,导致其分子伴侣活性降低。

**2.6 醛类的修饰作用** 丙二醛在白内障时含量会明显增加,能破坏使 $\alpha$ 晶状体蛋白交联、沉淀,最终诱发白内障。

**2.7 外消旋化和异构化** 外消旋化是一种寿命长的蛋白质含量最丰富的修饰。已经发现老年人 $\alpha$ B晶状体蛋白中 $\beta$ -Asp残基存在高度外消旋化和异构化,而年轻人不出现此现象,推测这两种修饰可能是年龄相关性的。Hooi等<sup>[14,15]</sup>研究证明, $\alpha$ A晶状体蛋白的非结构化区域丝氨酸59、62两个残基发生了外消旋化,D-丝氨酸随着年龄的增长在正常晶状体线性上升,直到它75岁时占到约丝氨酸的35%;同时他还发现在 $\alpha$ A晶状体蛋白Asp58也发生外消旋化,在正常的人的晶状体中L-isoAsp、D-isoAsp的D-isoAsp水平随着年龄的增长,70岁时总共占了大约Asp的一半,与年龄匹配的正常白内障晶状体相比D-isoAsp水平明显较高,推论其与ARC相关。

**2.8 切除作用** C端、N末端末端截断使晶状体蛋白疏水区域暴露增加、微环境被打乱,导致 $\alpha$ A、 $\alpha$ B晶状体蛋白分子伴侣活性下降<sup>[13]</sup>和 $\beta$ B1晶状体蛋白溶解度下降<sup>[16]</sup>,而 $\beta$ A3/ $\beta$ A1晶状体蛋白N端截断对晶状体蛋白溶解度无影响。包括许多 $\gamma$ 晶状体蛋白在连接部分的切除作用,多数都与ARC有密切关系。

**2.9 乙酰化** 曾经研究发现先天性白内障患者的 $\alpha$ 晶状体蛋白赖氨酸基团发生了乙酰化,导致其分子伴侣活性下降;也有人证实 $\beta$ 晶状体蛋白内的乙酰化修饰是年龄相关性的<sup>[17,18]</sup>。但目前更多的认为乙酰化是一种保护性的修饰,可能的机制是半胱氨酸残基的乙酰化恰好使得二硫键无法形成。

**2.10 甲基化** S甲基化发生在几乎所有 $\gamma$ 晶状体蛋白上。 $\gamma$ 晶状体蛋白中两个特异半胱氨酸位点甲基化后,可以阻止它们参与分子间二硫键形成,因此甲基化也被认为是一种保护性修饰。

**2.11 辐射作用** 紫外线(UV)的辐射作用可产生氧自由基,导致的氧化损伤。老年人晶状体的水溶性蛋白中更是存在光敏剂,更易在紫外线作用下产生活性氧。 $\alpha$ 晶状体蛋白暴露于紫外线使其分子伴侣活性降低<sup>[19]</sup>,同时研究发现 $\alpha$ A2、 $\alpha$ B2晶状体蛋白可阻止紫外线引起的晶状体细胞凋亡。

**2.12 短肽产物累积** 年龄相关的晶状体分解产物累积被认为对ARC的发生有一定的作用,晶状体碎片产生氧化可促使蛋白质变性聚集,干扰 $\alpha$ 晶状体蛋白的分子伴侣活性,并最终发展为晶状体混浊。 $\alpha$ B 1-18和 $\beta$ A3/A1 102-117短肽段能提高变性蛋白的聚集、显示伴侣抑制活性,而 $\gamma$ S 167-178肽段则没有影响蛋白质聚集<sup>[20]</sup>。Kannan等<sup>[21]</sup>证明了 $\alpha$ A晶状体蛋白的66-80肽能结合到多个位点,包括与 $\alpha$ 晶状体形成稳定的配合物从而并降低了其溶解度、使C-末端延伸、与 $\alpha$ B晶状体蛋白亚基位点相互作用等。同时,研究显示一些酶类如CAT、GSH-Px、G-6-PD;SOD、SDH、LDH、ATPase等的活性与浓度降低也参与了白内障的形成。

### 3 晶状体蛋白翻译后修饰的预防及药物治疗

近年来研究显示,肌肽、阿司匹林均能抑制糖基化修饰作用;而阿司匹林可以抑制氧化损伤。也有报道布洛芬可保护 $\alpha$ 晶状体蛋白免受磷酸化修饰,保护其分子伴侣活性。易姝等<sup>[22]</sup>发现了三磷酸腺苷可以改变 $\alpha$ 晶状体蛋白构象,协助其抑制盐酸腺苷诱导的柠檬酸合酶的凝聚和变性,加强其分子伴侣功能。近年的国内研究发现,纯化的川芎能降低亚硒酸钠性白内障的严重程度,恢复的活性自由基清除酶;槲皮素、白芦梨醇、氨基胍、Ge132、丙酮酸等可抑制氧化应激反应产生羟自由基,提示可能延缓ARC的产生。

### 4 年龄相关性白内障中有关晶状体蛋白的研究进展

大部分的老年性晶状体主要由 $\beta$ 、 $\gamma$ 晶状体蛋白组成,而在19岁的晶状体中, $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三种晶状体蛋白都存在且浓度不同<sup>[23]</sup>,年龄相关的变化可能会影响短程三型之间的相互作用,这是晶状体透明度的关键。Su等<sup>[24]</sup>比较了ARC和正常晶状体的蛋白质组学,发现在核性白内障晶状体中除外 $\alpha$ B蛋白, $\alpha$ A、 $\beta$ A3、A4、B1和 $\gamma$ D晶状体蛋白都随着年龄的增加而显著减少。Wang等<sup>[25]</sup>发现ARC中晶状体蛋白主要由 $\beta$ 晶状体蛋白组成,已经确定 $\beta$ B2晶状体蛋白的水溶性成分会随着年龄的增加而逐渐升高。关于翻译后修饰, $\beta$ B1、 $\beta$ B2和 $\beta$ A3/ $\beta$ A12晶状体蛋白N端的切除、 $\alpha$ 晶状体蛋白部分磷酸化、C端降解, $\alpha$ A晶状体蛋白内形成二硫键, $\gamma$ S晶状体蛋白巯基暴露等都属于晶状体蛋白年龄相关性修饰。同时ARC晶状体相比正常晶状体水溶性蛋白HMW较不溶性蛋白LMW显著增加,晶状体蛋白二级结构发生改变,即由 $\alpha$ 螺旋向 $\beta$ 折叠转变。Zhang等<sup>[26]</sup>发现,在正常晶状体中晶状体蛋白 $\beta$ B1-A链、 $\beta$ B2-A链、 $\alpha$ A和 $\beta$ A3有表达,而在ARC中未发现,推测发生了翻译后修饰或是降解;同时 $\beta$ A4晶状体蛋白在ARC晶状体中表达量增加了3倍。Bhagyalaxmi等<sup>[27]</sup>和Validandi等<sup>[28]</sup>发现,在印度ARC人群中,存在编码 $\alpha$ A晶状体蛋白的CRYAA基因的2号外显子基因突变

(F71L),包含F71L- $\alpha$ A亚单位的 $\alpha$ 晶状体蛋白在受热状态下不稳定,分子伴侣活性大大降低,有可能是初期ARC发病的原因之一。Zhou等<sup>[29]</sup>研究年龄相关性核性白内障病例与同年龄对照发现,CRYAA基因CpG岛的甲基化下调,使在晶状体上皮细胞的mRNA和蛋白水平显著降低,表明年龄相关的核性白内障晶状体上皮细胞发生CRYAA后抑制。Santhoshkumar等<sup>[23]</sup>的研究提示,随着动物年龄的增长,晶状体蛋白多肽 $\alpha$ B(1-18)和 $\beta$ A3/A1-(59-74)的累积使蛋白疏水区暴露且相互作用,使 $\alpha$ 晶状体蛋白的活性降低,使不溶性晶状体蛋白的生成增多。高水平的谷胱甘肽保护晶状体蛋白不被氧化,这种氧化还原分子在细胞核随着年龄的增长。新生晶状体细胞有蛋白质内稳态能处理一些突变;而成熟的晶状体细胞缺乏ATP驱动的折叠和降解机制,其 $\alpha$ 晶状体的伴侣功能来防止蛋白质聚集;观察 $\alpha$ A(HSPB4)、 $\alpha$ B(HSPB5)晶状体的“ $\alpha$ 晶状体域”是否发生错意突变,有助预测其动力学状态<sup>[30]</sup>。老年人的 $\alpha$ 晶状体蛋白分子伴侣活性和晶状体核受紫外线的辐射影响大,且呈时间剂量依赖效应,而小分子紫外线过滤剂如3-hydroxykynurenine,能有效地分散吸收的能量,保护晶状体蛋白。Ji等<sup>[31]</sup>制作了光损伤W42R突变体模型,野生型 $\gamma$ D晶状体蛋白暴露于紫外线而产生的N-末端结构域,使蛋白水解易感性增加,提示参与年龄相关性白内障。研究推测,高度保守的色氨酸残基在人类 $\gamma$ D晶状体蛋白之间的能量转移机制,可以预防紫外线引起的光损伤<sup>[32]</sup>。

### 5 结语

过去的研究中已经明确PTM可造成尤其是晶状体蛋白分子内部或分子间的交联、聚集、沉淀,最终导致白内障的发生。随着人口老龄化加剧,对ARC的进一步研究认识意义重大。利用蛋白质组学技术在近年间的飞速发展更,我们得以更全面更深入的认识、研究晶状体蛋白的变化,对ARC的预防和治疗有着重要的指导意义。

### 参考文献

- 1 Quillen DA. Common causes of vision loss in elderly patients. *Am Fam Physician* 1999;60(1):99-108
- 2 Un DI, Barbash O, Kumar KG, et al. Phosphorylation dependent ubiquitination of cyclin D1 by the SCF (FBX4 - alphaB crystallin) complex. *Mol Cell* 2006;24(3):355-366
- 3 Xi JH, Bai F, McGaha R, et al. Alpha-crystallin expression affects microtubule assembly and prevents their aggregation. *Faseb J* 2006;20(7):846-857
- 4 Kamradt MC, Werner L. The small heat shock protein alpha B-crystallin is a novel inhibitor of TRAIL-induced apoptosis that suppresses the activation of caspase-3. *J Biol Chem* 2005;280(12):11059-11066
- 5 李闻捷, Joseph-Fu S. -C. 晶体蛋白 $\beta$ B2对眼晶体老化的影响. *中国病理生理杂志* 2004;20(10):1905-1907
- 6 Lapko VN, Smith DL, Smith JB. Methylation and carbamylation of human gamma-crystallins. *Protein Sci* 2003;12(8):1762-1774
- 7 刘梦蕾, 李闻捷. 晶体蛋白与白内障学研究进展. *现代临床医学生物工程学杂志* 2005;11(1):427
- 8 Yan H, Willis AC, Harding JJ. Gamma III-crystallin is the primary target of glycation in the bovine lens incubated under physiological conditions. *Biochem J* 2003;374(Pt 3):677-685

- 9 McGreal RS, Kantorow WL, Chauss DC, *et al.* alphaB-crystallin/sHSP protects cytochrome c and mitochondrial function against oxidative stress in lens and retinal cells. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820(7):921-930
- 10 Hains PG, Truscott RJW. Post-translational modifications in the nuclear region of young, aged, and cataract human lenses. *J Proteome Res* 2007;6(10):3935-3943
- 11 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
- 12 Moreau KL, King JA. Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention. *Trends Mol Med* 2012;18(5):273-282
- 13 Chaves JM, Srivastava K, Gupta R, *et al.* Structural and functional roles of deamidation and/or truncation of N- or C-termini in human alpha A-crystallin. *Biochemistry* 2008;47(38):10069-10083
- 14 Hooi MY, Raftery MJ, Truscott RJ. Age-dependent racemization of serine residues in a human chaperone protein. *Protein Sci* 2013;22(1):93-100
- 15 Hooi MY, Raftery MJ, Truscott RJ. Accelerated aging of Asp 58 in alphaA crystallin and human cataract formation. *Exp Eye Res* 2013;106(1):34-39
- 16 Srivastava K, Gupta R, Chaves JM, *et al.* Truncated Human beta B1-Crystallin Shows Altered Structural Properties and Interaction with Human beta A3-Crystallin. *Biochem* 2009;48(30):7179-7189
- 17 MacCoss MJ, McDonald WH, Saraf A, *et al.* Shotgun identification of protein modifications from protein complexes and lens tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(12):7900-7905
- 18 Kamei A, Takeuchi N, Nagai M, *et al.* Post-translational modification of beta Hcrystallin of bovine lens with aging. *Biol Pharm Bull* 2003;26(12):1715-1720
- 19 Zhong SE, Wang P. Research progress of crystalline lens-or and cataract. *Med Recapitulate* 2009;15(6):801-803
- 20 Rao G, Santhoshkumar P, Sharma KK. Anti-chaperone betaA3/A1 (102-117) peptide interacting sites in human alphaB-crystallin. *Mol Vis* 2008;14:666-674
- 21 Kannan R, Santhoshkumar P, Mooney BP, *et al.* The alphaA66-80 peptide interacts with soluble alpha-crystallin and induces its aggregation and precipitation; a contribution to age-related cataract formation. *Biochemistry* 2013;52(21):3638-3650
- 22 易姝, 李平华, 黄远帅, 等. ATP对 $\alpha$ 晶状体蛋白分子伴侣功能及构象的影响. *眼科研究* 2008;26(2):84-87
- 23 Santhoshkumar P, Udupa P, Murugesan R, *et al.* Significance of interactions of low molecular weight crystallin fragments in lens aging and cataract formation. *J Biol Chem* 2008;283(13):8477-8485
- 24 Su S, Liu P, Zhang H, *et al.* Proteomic analysis of human age-related nuclear cataracts and normal lens nuclei. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4184-4189
- 25 Wang DD, Zhu ZX, Cai JY, *et al.* Proteomic analysis of human lenses nucleus in cataractous eye. *Chin Ophthalmic Res* 2010;28(6):501-506
- 26 Zhang CW, Liu P. Difference analysis of proteome between age-related cataract and normal lens. *Rec Adv Ophthalmol* 2007;27(4):254-257
- 27 Bhagyalaxmi SG, Srinivas P, Barton KA, *et al.* A novel mutation (F71L) in alpha A-crystallin with defective chaperone-like function associated with age-related cataract. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(10):974-981
- 28 Validandi V, Reddy VS, Srinivas PN, *et al.* Temperature-dependent structural and functional properties of a mutant (F71L) alpha A-crystallin; molecular basis for early onset of age-related cataract. *FEBS Lett* 2011;585(24):3884-3889
- 29 Zhou P, Luo Y, Liu X, *et al.* Down-regulation and CpG island hypermethylation of CRYAA in age-related nuclear cataract. *FASEB J* 2012;26(12):4897-4902
- 30 Clark AR, Lubsen NH, Slingsby C. sHSP in the eye lens: crystallin mutations, cataract and proteostasis. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44(10):1687-1697
- 31 Ji F, Jung J, Koharudin LM, *et al.* The human W42R gammaD-crystallin mutant structure provides a link between congenital and age-related cataracts. *J Biol Chem* 2013;288(1):99-109
- 32 Schafheimer N, King J. Tryptophan cluster protects human gammaD-crystallin from ultraviolet radiation-induced photoaggregation *in vitro*. *Photochem Photobiol* 2013;89(5):1106-1115