

# MUTACIONES CAUSANTES DE LA ENFERMEDAD DE CATARATAS EN LAS PROTEÍNAS $\alpha$ -CRISTALINA D Y $\beta$ -CRISTALINA B1

## MUTATIONS CAUSING CATARACT DISEASE IN $\alpha$ -CRYSTALLIN D AND $\beta$ -CRYSTALLIN B1 PROTEINS

Edgar Baltazar-Zúñiga<sup>1,4</sup>; Jesús Ramon Alor Garcia<sup>1,4</sup>; Cristian Ulises Diaz Tocuhoa<sup>1,4</sup>; Lesly Guzmán Vargas<sup>1,4</sup>; Alberto Ramírez Mata<sup>2</sup>; Laura Guadalupe Hernández Aragón<sup>3</sup>; y Claudia Mancilla-Simbro<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Licenciatura en Biotecnología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. San Claudio S.N. Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, 72592, Puebla, México. [0000-0003-0405-0534](https://orcid.org/0000-0003-0405-0534), [0009-0003-3820-1764](https://orcid.org/0009-0003-3820-1764), [0009-0001-4394-6379](https://orcid.org/0009-0001-4394-6379), [0009-0006-9646-2104](https://orcid.org/0009-0006-9646-2104)

<sup>2</sup>Laboratorio de la Interacción bacteria-planta, Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias (ICUAP). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edif. 103J, Av. San Claudio S/N, Col. San Manuel, Puebla Pue. México. C.P. 72570 <https://orcid.org/0000-0002-2119-2254>

<sup>3</sup>Laboratorio de Cáncer y Comunicación Intercelular-Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla México C.P. 72570.

<sup>1,4</sup>HybridLab. Fisiología y Biología Molecular de Células Excitables - Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla Pue. México C.P. 72570.

Autor para correspondencia: [claudia.mancilla@correo.buap.mx](mailto:claudia.mancilla@correo.buap.mx)

<https://doi.org/10.32399/CIBIOS-BUAP.fcb.2954-5218.2025.4.10.20>

### Resumen

Las mutaciones en las proteínas  $\alpha$ -cristalina D y  $\beta$ -cristalina B1, participan en el proceso de la opacidad del cristalino, ello, se denomina cataratas. Esta enfermedad oftalmológica se caracteriza por la opacidad del cristalino, un lente en el ojo responsable de enfocar la luz hacia la retina. La catarata, es la principal causa de ceguera en el mundo, afectando a más de 65 millones de personas. Las cataratas son resultado de procesos degenerativos, como el daño oxidativo, así como de factores genéticos que alteran la estabilidad de protei-

nas clave en el cristalino, especialmente las proteínas  $\alpha$ -cristalina D y  $\beta$ -cristalina B1 resultantes de los genes CRYBB1 y CRYGD respectivamente. Estas proteínas cristalinas mantienen la transparencia del cristalino y evitan la agregación de otras proteínas. Cuando estas proteínas sufren mutaciones, se vuelven propensas a la agregación, lo que contribuye a la formación de cataratas. Durante este estudio se emplearon herramientas bioinformáticas, como *PolyPhen-2* y *ProtScale*, para identificar y predecir el impacto de las mutaciones. Los resultados revelan que la mayoría de estas mutaciones son potencialmente dañinas, afectando la estructura, solubilidad, hidrofobicidad y estabilidad de las proteínas, las cuales pueden desarrollar diferentes tipos de cataratas, obteniendo algunas que pueden ser hereditarias y otras que pueden desarrollarse a causa del entorno en el que se desarrolla la persona. Los resultados, indican la importancia de entender las mutaciones específicas en las proteínas del cristalino, ofreciendo información de la estructura molecular de la proteína con y sin mutación, así como datos bioinformáticos obtenidos que pueden dilucidar de mejor manera la enfermedad y podrían guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas futuras que prevengan la progresión de esta enfermedad.

**Palabras clave:** cataratas, mutaciones, proteína cristalina, genética, cristalino.

## Abstract

The mutations in the  $\alpha$ -crystallin D and  $\beta$ -crystallin B1 proteins, which are implicated in cataract disease, are analyzed. Cataracts are the leading cause of blindness worldwide, affecting over 65 million people. This ophthalmological disease is characterized by the opacity of the lens, a lens in the eye responsible for focusing light onto the retina. Cataracts result from degenerative processes, such as oxidative damage, as well as genetic factors that alter the stability of key proteins in the lens, especially the  $\alpha$ -crystallin D and  $\beta$ -crystallin B1 proteins resulting from the CRYBB1 and CRYGD genes, respectively. These crystallin proteins maintain the transparency of the lens and prevent the aggregation of other proteins. When these proteins undergo mutations, they become prone to aggregation, contributing to the formation of cataracts. During this study, bioinformatics tools such

as *PolyPhen-2* and *ProtScale* were used to identify and predict the impact of mutations. The results reveal that most of these mutations are potentially harmful, affecting the structure, solubility, hydrophobicity, and stability of the proteins, which can develop different types of cataracts, some of which may be hereditary and others that can develop due to the environment in which the person develops. This work emphasizes the importance of understanding specific mutations in lens proteins, offering information on the molecular structure of the protein with and without mutation, as well as bioinformatic data obtained that can better elucidate the disease and could guide the development of future therapeutic strategies to prevent the progression of cataracts

**Keywords:** cataracts, mutations, crystallin protein, genetic, crystalline lens.

## Introducción

Actualmente, la enfermedad de cataratas es la principal causa de ceguera en el mundo afectando a más de 65 millones de personas, lo que representa un gran reto para cualquier sistema de salud (Oliveira, J. B. de, & Golçalves, S. J. da C. (2024). La catarata es una enfermedad oftalmológica que consiste en la opacidad del cristalino, el cual es un lente del ojo a través de la cual la luz sufre refracción, es decir, cambia de medio antes de alcanzar la retina. Como el cristalino funciona como una especie de filtro por donde pasan los rayos, esta opacidad dificulta su paso, causando pérdida visual (Sahin S. 2025; Gao, T., et al., 2026).

## Etiología Molecular de las Cataratas

Las cataratas son causadas, en gran medida, por alteraciones moleculares en la homeostasis del cristalino, que afectan tanto su transparencia como su estructura. Uno de los principales mecanismos implicados es el daño oxidativo, originado por la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ERO), que afectan negativamente a las proteínas cristalinas. Las cristalinas son proteínas esenciales para mantener la transparencia del cristalino y su estructura correcta; el daño oxidativo provoca modificaciones en sus enlaces disulfuro, alterando su solubilidad y propiciando la agregación proteica, característica central de

las cataratas (Spector & Garner, 1981).

El estrés oxidativo se asocia con factores ambientales y metabólicos, como la exposición prolongada a radiación ultravioleta (UV) y niveles elevados de glucosa, que generan ERO en el cristalino. A diferencia de otros tejidos, el cristalino no posee capacidad regenerativa; esto lo hace particularmente susceptible a los daños acumulativos derivados de la exposición a agentes dañinos a lo largo del tiempo (Truscott, 2005). Como resultado, los sistemas antioxidantes presentes en el cristalino, como el glutatión reducido (GSH), juegan un papel crucial en la prevención de la opacificación. Sin embargo, la capacidad antioxidante disminuye con la edad, promoviendo la formación de cataratas (Truscott, 2005).

### **Genética en las Cataratas Congénitas y Adquiridas**

Las cataratas tienen una base genética significativa, tanto en formas congénitas como adquiridas. En las cataratas congénitas, la opacificación del cristalino suele estar vinculada a mutaciones en genes estructurales y funcionales como CRYAA, CRYBB1, CRYBB2, CRYGD, BFSP1, y GJA8, que codifican proteínas cruciales para la transparencia del cristalino (Shiels & Hejtmancik, 2007). Las mutaciones en estos genes afectan la estabilidad y solubilidad proteica, promoviendo la agregación y pérdida de transparencia del cristalino. Estas alteraciones genéticas pueden ser hereditarias y muestran un patrón de transmisión autosómico dominante o recesivo, según el tipo de mutación y su localización (Hejtmancik & Kantorow, 2004).

En el caso de las cataratas adquiridas, el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta con la interacción de polimorfismos genéticos en genes como GSTT1 y SOD2, los cuales están involucrados en las defensas antioxidantes del cristalino (Hejtmancik & Kantorow, 2004). Estos polimorfismos afectan la capacidad del cristalino para neutralizar el daño oxidativo, incrementando así la susceptibilidad al daño ambiental y metabólico, lo cual culmina en la formación de cataratas.

### **Clasificación, Síntomas y Tratamiento de las Cataratas**

Las cataratas se dividen en dos tipos prin-

cipales: adquiridas y congénitas. Las cataratas adquiridas incluyen las traumáticas, tóxicas, secundarias, seniles (relacionadas con la edad) y preseniles. Los síntomas de cataratas varían según su tipo e intensidad e incluyen disminución de la visión lejana, visión borrosa, mayor sensibilidad a la luz, halos alrededor de las luces, pérdida de intensidad en la percepción de colores y visión doble en un ojo. Actualmente, el único tratamiento efectivo es quirúrgico, ya que no existen medicamentos que eliminen la catarata. Las técnicas quirúrgicas más comunes para cataratas relacionadas con la edad son la extracción extracapsular y la facoemulsificación, en las que se implanta un lente intraocular (Ferrer et al., 2009).

### **Especies Reactivas de Oxígeno y Oxidación del Cristalino**

Las especies reactivas de oxígeno se encuentran en el cristalino y su daño genera efectos documentados como la modificación de proteínas, peroxidación lipídica y fragmentación del ADN. La exposición a la luz ultravioleta es una fuente exógena principal de ERO, dada la vulnerabilidad del cristalino a la luz ambiental. Este daño incrementa el esparcimiento de la luz, factor clave en la opacificación del cristalino, y ocurre principalmente por la agregación de proteínas del cristalino en racimos de alto peso molecular.

Con el envejecimiento, las proteínas del cristalino experimentan oxidación, con enlaces de disulfuro y modificaciones en la metionina que favorecen la formación de agregados. Este cambio oxidativo afecta la transparencia del cristalino. En cataratas seniles nucleares avanzadas, la oxidación de metionina y pérdida de grupos sulfhidrilos es más pronunciada, en contraste con el núcleo del cristalino, donde la concentración de glutatión, un antioxidante, ayuda a preservar la integridad de las proteínas incluso en edades avanzadas (Ferrer et al., 2009).

### **Epigenética en el Desarrollo de Cataratas**

La epigenética es un factor emergente en el estudio de las cataratas, ya que modula la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. La metilación del ADN y las modificaciones de histonas son procesos epigenéticos que influyen en la expresión de genes rela-

cionados con la protección antioxidante del cristalino, tales como GPX3 y CAT (Gao et al., 2017). La hipermetilación de estos genes reduce su expresión, aumentando el estrés oxidativo y, por ende, la propensión a la opacificación del cristalino.

Factores externos, como el tabaquismo y la exposición prolongada a luz UV, están relacionados con cambios epigenéticos que pueden exacerbar la acumulación de proteínas dañadas en el cristalino (Cheng et al., 2015). Estos hallazgos sugieren que la intervención en mecanismos epigenéticos podría representar una estrategia terapéutica para reducir el riesgo de cataratas.

### **Proteómica del Cristalino: Alteraciones Proteicas en las Cataratas**

Las cristalinas ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) constituyen casi el 90% del contenido total de proteínas solubles en el cristalino humano (Lampi et al., 1997). Las  $\alpha$ -cristalinas son pequeñas proteínas de choque térmico (sHSP) con una función de chaperona que evita la agregación de  $\beta$ - y  $\gamma$ -cristalinas parcialmente desplegadas (Acosta-Sampson et al., 2010). Las  $\beta$ -cristalinas oligoméricas y  $\gamma$ -cristalinas monoméricas son las principales proteínas estructurales del cristalino blando humano (Bloemendal et al., 2004).

El análisis proteómico de las cataratas ha identificado la acumulación de proteínas agregadas como una característica distintiva de esta enfermedad. Las  $\alpha$ -cristalinas, que funcionan como chaperonas moleculares, mantienen la solubilidad de otras proteínas del cristalino y previenen la formación de agregados. Con la edad y la exposición a estrés oxidativo, las alfa-cristalinas pierden funcionalidad, lo que permite que otras proteínas formen agregados insolubles (Bloemendal et al., 2004).

Estudios adicionales han señalado que las proteínas de choque térmico (HSP) en el cristalino desempeñan un papel fundamental en la respuesta celular al estrés, y su disfunción está asociada con el desarrollo de cataratas (Horwitz, 2003). Estas alteraciones proteicas son fundamentales para comprender los cambios moleculares que contribuyen a la opacificación del cristalino.

### **Desafíos en la Investigación de Cataratas y el**

### **Uso de Ciencias Ómicas**

A pesar de los avances, la variabilidad genética y la complejidad de la interacción entre genes y el ambiente representan desafíos importantes para la aplicación clínica de la investigación en ciencias ómicas. Las tecnologías ómicas requieren una estandarización en la identificación y validación de biomarcadores, y estudios longitudinales adicionales son necesarios para establecer relaciones claras entre factores genéticos y riesgo de cataratas (Vogel et al., 2018). Por lo que, se investigó cuáles eran las principales mutaciones en las proteínas -cristalina B1 y -cristalina, además, de complementar la información con herramientas bioinformáticas que proporcionan más datos de las mutaciones estudiadas.

Actualmente, la enfermedad de cataratas es la principal causa de ceguera en el mundo por lo que dilucidar las diferentes causantes de la enfermedad es de vital importancia para encontrar tratamientos que ayuden a la recuperación de los pacientes que la padecen.

### **Material y Métodos**

#### **Búsqueda de proteínas**

Se realizó la búsqueda de las proteínas en la plataforma Protein Data Bank (PDB) y se seleccionaron proteínas de homo sapiens con y sin mutaciones, por lo tanto, se consideraron como las especies nativas a las proteínas con identificador de PDB 1HK0 que corresponde a la -crystallin D y 1OKI correspondiente a la proteína -cristalina B1. Una vez identificadas en PDB; UniProt, se obtuvo la secuencia aminoacídica, así como las posibles mutaciones reportadas en dichas proteínas (Marchese-Rojas, M. et al 2023; Cuatlayotl-Olarte, R. et al 2023).

#### **Identificación de mutaciones en las proteínas**

Una vez identificadas las proteínas de interés se procedió a buscar información en las bases de datos de Scopus, Pubmed, ASMjournals, SpringerLink y Clarivate Web of Science sobre mutaciones reportadas que fueran causantes de la enfermedad de cataratas.

### **Resultados**

#### **Análisis del impacto de cambio de aminoácido**

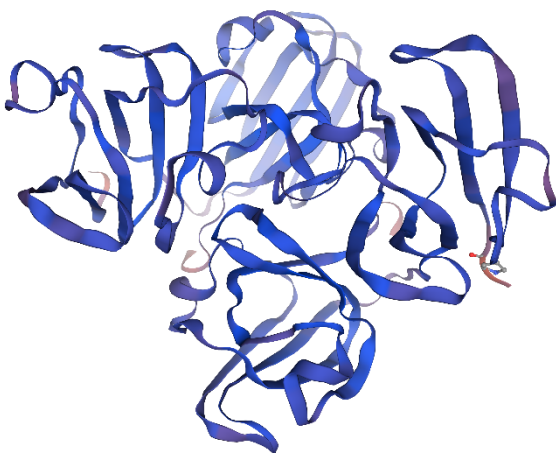
PolyPhen-2, predice el impacto de la susti-

tución de un solo aminoácido en la estructura y función de las proteínas humanas mostrando la sensibilidad y especificidad. Para  **$\beta$ -cristalina B1**, para ello, se empleó, ProtScale de Expsy para calcular y representar el perfil producido por cualquier escala de aminoácidos en una proteína seleccionada obteniendo escalas sobre diferentes propiedades químicas y físicas de los aminoácidos (Fig. 1).

### **$\beta$ -cristalina B1**

El Gen CRYBB1, es un gen codificante de la proteína que pertenece a la familia de las b cristalinas, las cuales desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la transparencia y refracción del cristalino ocular. Las alteraciones en el gen, se han asociado con diversas formas de catarata, entre ellas, catarata 17 y 30, ambas son heterogéneas. De acuerdo a GO (gene ontology) CRYBB1, codifica un componente estructural del cristalino, contribuyendo a su estabilidad y organización molecular. Así mismo, comparte similitud estructural y funcional dentro de la misma familia génica (ver secuencia aminoacídica de CRYBB1 y figura 1).

Secuencia de aminoácidos de  **$\beta$ -cristalina B1**:  
MSQAAKASAS ATVAVNPGPD TKGKGAPPAG  
TSPSPGTTLA PTTVPITSAK AAELPPGNYS  
LVVFELENFQ GRRAEFSGEC SNLADRGFDR  
VRSIIVSAGP WVAFEQSNFR GEMFILEKGE  
YPRWNTWSSS YRSDRLMSFR PIKMDAQEHK  
ISLFEGANFK GNTIEIQGDD APSLWVYGFS  
DRVGSVKVSS GTWVGQYYPG YRGYQYLLEP

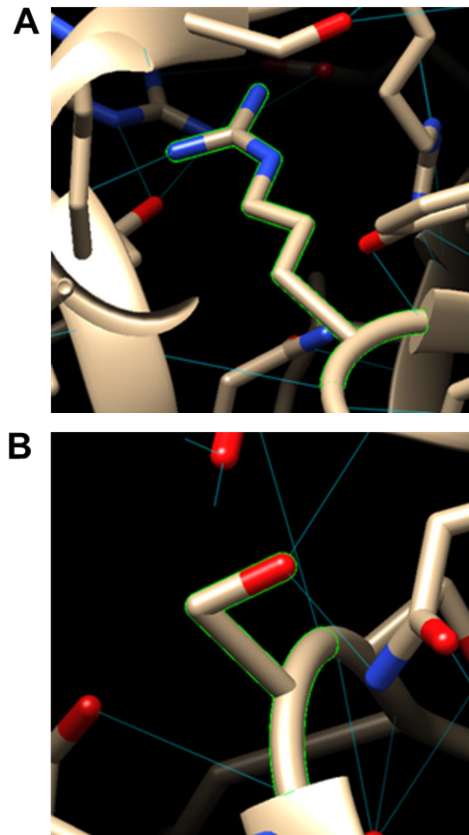


**Figura 1.**  $\beta$ -cristalina B1 nativa, con un peso molecular de aproximadamente 28.02 kDa (1oki.1.A BETA CRYSTALLIN B1RMSD 1.40 Å/0.63/homo-dimer (Swissmodel/Chimera v12).

### **Mutaciones en $\beta$ -cristalina B1**

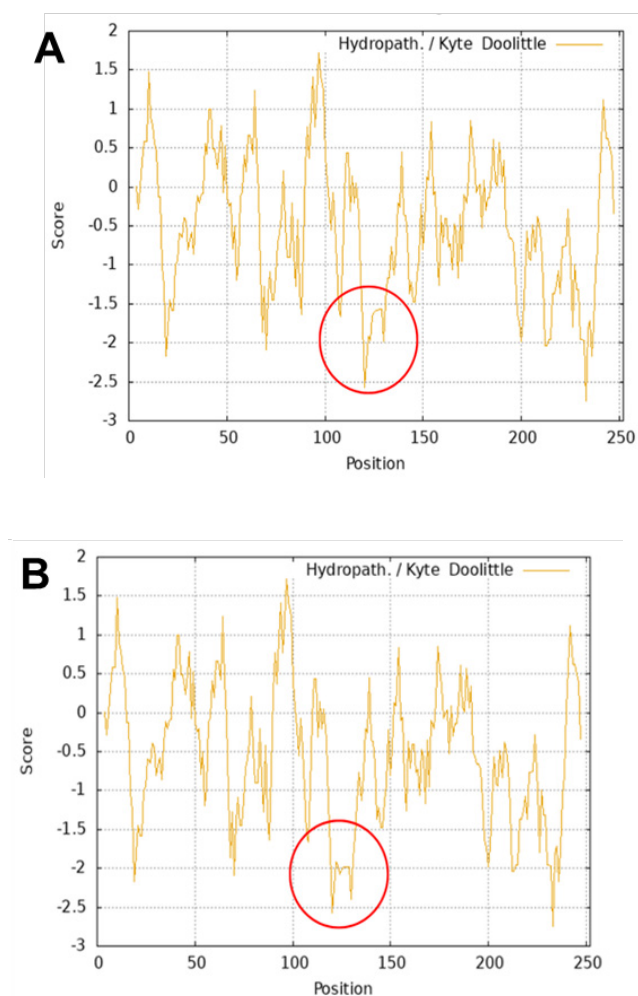
#### **S129R**

Esta mutación de una sola base C387A, localizada en el exón número 4 del gen CRYBB1, lo que causó una sustitución de serina por arginina en la posición 129 (Fig. 2) de la secuencia de aminoácidos (Wang et al., 2011) y fue clasificada por el programa PolyPhen-2 como dañina con una puntuación de 0.993 (sensibilidad de 70%; especificidad de 97%), y mediante el software ProtScale se determinó que la mutación causa un aumento en la hidrofobicidad (Fig. 3). Además, gracias a los experimentos realizados por Wang y colaboradores (2011) se determinó que esta mutación era la causante del síndrome de catarata congénita-microcórnea, desestabilizando la estructura del dímero  $\beta$ B1-cristalina que comprende el 9% de la cristalina soluble total en el cristalino humano (Lampi, et al., 1997), por su parte afecto la estructura del heterómero B1/ B3-cristalina y disminuyo su estabilidad térmica, lo que indica que la mutación resulta en afectaciones a las relaciones proteína-pro-



teína entre las  $\beta$ -cristalinas que mantienen la transparencia del cristalino.

**Figura 2.-** A) Estructura nativa con el aminoácido serina en la posición 129, mostrando la formación de dos enlaces de hidrogeno B) Estructura mutada

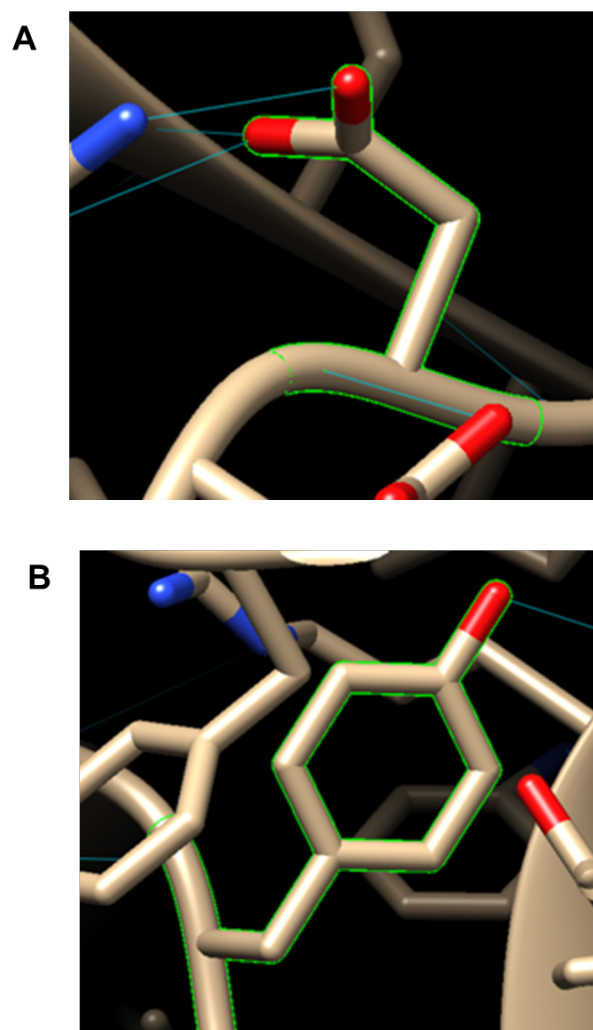


con el aminoácido arginina sustituyendo a la serina en la posición 129 y mostrando la formación de un solo puente de hidrogeno.

**Figura 3.** A) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína nativa, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -2.0 B) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína mutante, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -2.3.

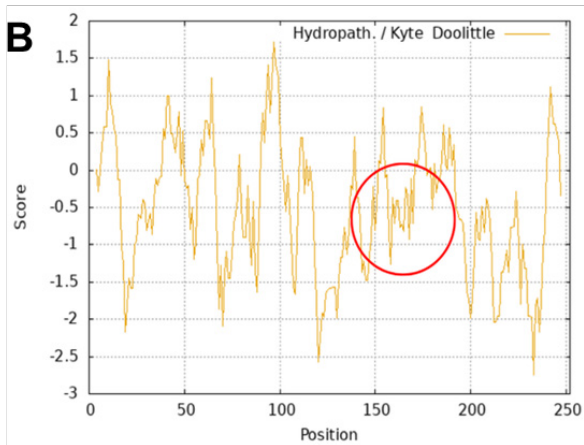
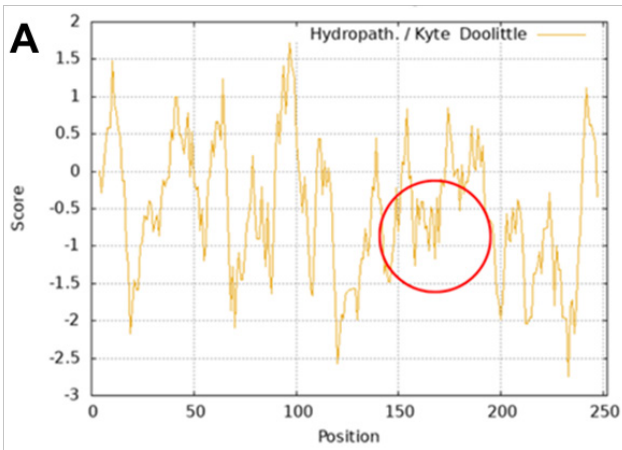
### D170Y

La mutación D170Y, es causada por un cambio de una sola base C508G, provocando un cambio de ácido aspártico por tirosina en la posición 170 (Fig. 4) y fue clasificada por el programa PolyPhen-2, como probablemente dañina con una puntuación de 1000, sin embargo, se reportó una sensibilidad de 0, aunque mostró una especificidad de 100%, y mediante el software ProtScale se determinó que la mutación causa un aumento en la hidrofobicidad (Fig. 5). Esta mutación puede afectar el plegamiento de las proteínas y está



relacionada como causa de cataratas totales con o sin microftalmia y nistagmo (Li et al., 2018).

**Figura 4.** A) Estructura nativa con el aminoácido ácido aspártico en la posición 170, mostrando la formación de tres enlaces de hidrogeno. B) Estructura mutada con el aminoácido tirosina

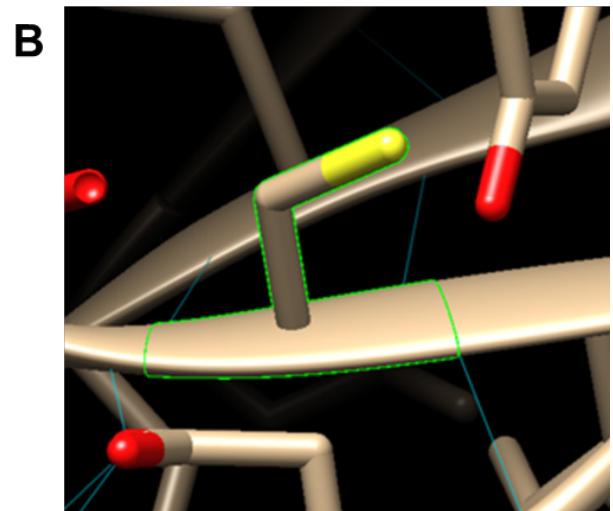
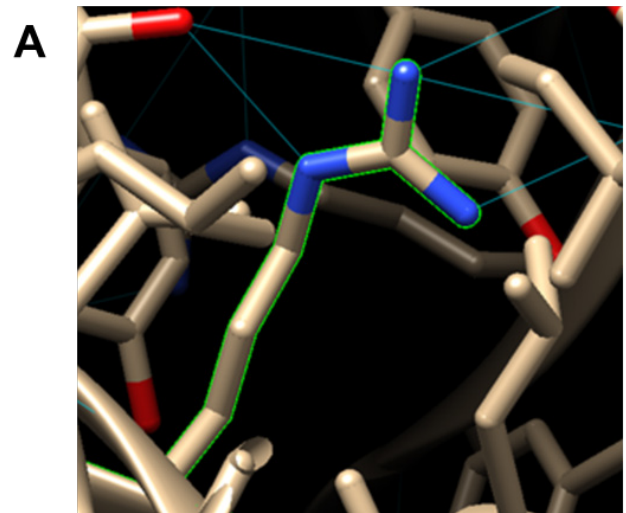


sustituyendo al ácido aspártico en la posición 170 y mostrando la formación de un solo puente de hidrogeno.

**Figura 5.** A) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína nativa, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -1.2. B) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína mutante, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -0.8.

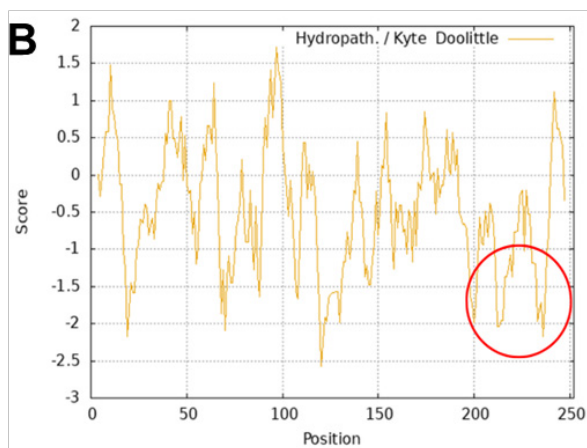
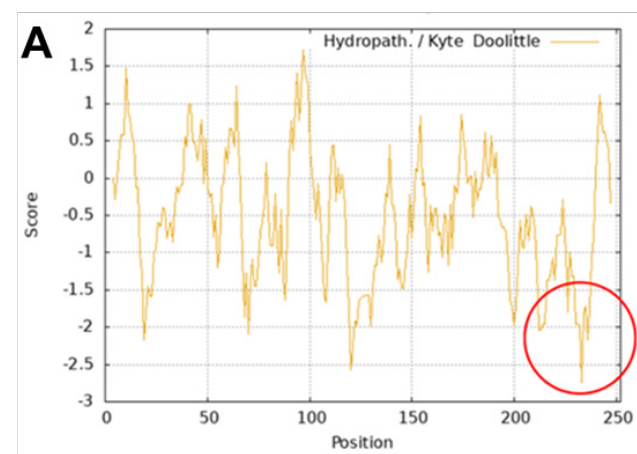
### R230C

La mutación R230C, es causada por el cambio de una sola base C688T, ello, cambio una arginina por una cisteína en la posición 230 (Fig. 6), también fue clasificada por el programa *PolyPhen-2*, como probablemente dañina con una puntuación de 1000, sin embargo, se reportó una sensibilidad de 0, aunque mostró una especificidad de 100%, los resultados de la predicción para la hidrofobicidad muestran que la mutante tiene una hidrofobicidad mayor (Fig. 7) que puede influir en la estructura y función de la proteína y provocar opacidad en el lente óptico. Conduce a un aumento en la hidrofobicidad, lo que influye en la solubilidad y estabilidad de la cristalina, de acuerdo con lo encontrado por Sun et al. (2017) esta mutación está relaciona-



da con la enfermedad de cataratas y un coloboma en la parte inferior del iris al igual que un coloboma coroideo.

**Figura 6.** A) Estructura nativa con el aminoácido arginina en la posición 230, mostrando la formación de cinco enlaces de hidrogeno. B) Estructura mutada con el aminoácido cisteína sustituyendo a la arginina en la posición 230 y



mostrando la ausencia de la formación de puentes de hidrogeno.

Figura 7. A) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína nativa, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -2.7. B) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína mutante, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -2.1.

### $\alpha$ -cristalina D\_ Gen: CRYGD

Organismo: Homo sapiens (humano), con un peso molecular de 20.7 KDa (Fig. 8).

```

MGKITLYEDR  GFQGRHYECS  SDHTNL-
QPYL  SRCNSARVDS  GCWMLYEQPN  YS-
GLQYFLRR  GDYADHQWWM  GLSDSVRSCR
LIPHSGSHRI  RLYEREDYRG  QMIEFTEDCS  CL-
QDRFRFNE  IHSLNVLEGS  WVLYELSNYR  GR-
QYLLMPGD  YRRYQDWGAT  NARVGLRRV
IDFS

```

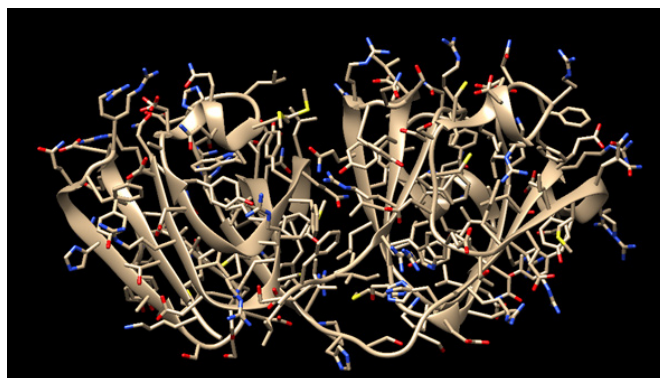
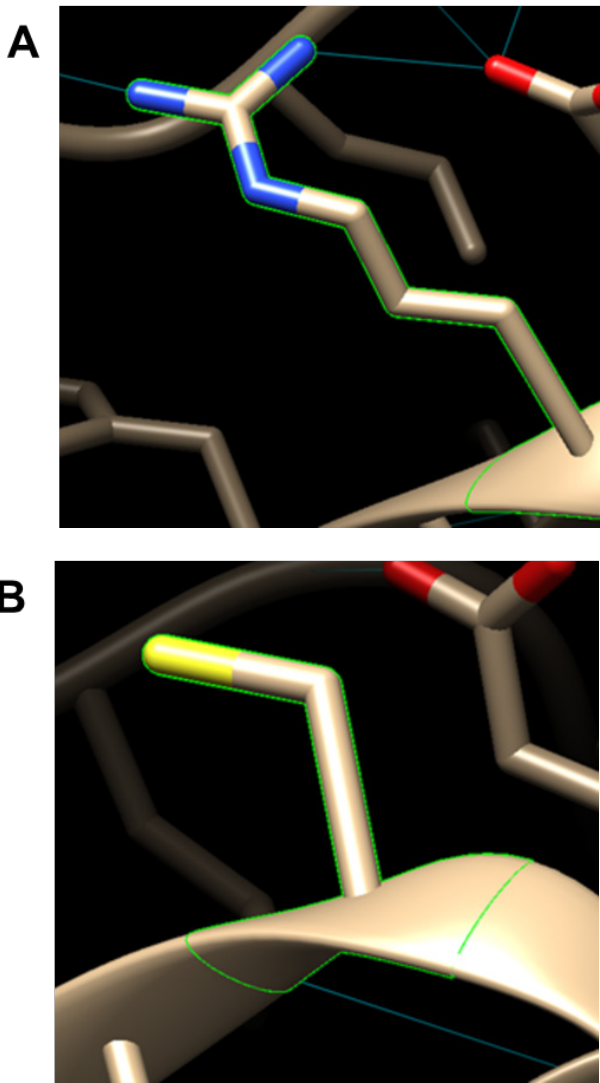


Figura 8. Estructura de  $\alpha$ -cristalina D

### Mutaciones en $\alpha$ -cristalina D

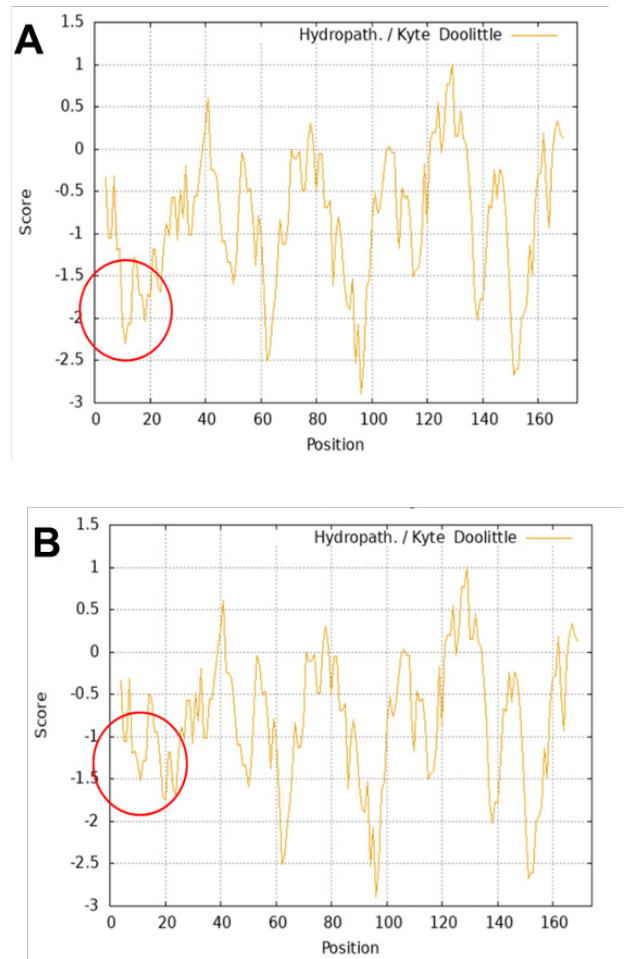
#### R15C

La mutación R15C, se debe un solo cambio en la base C34T, del exón 2, resultando un cambio de arginina por cisteína en la posición 15 (Fig. 9) la cual fue clasificada por el programa PolyPhen-2 como probablemente dañina con una puntuación de 999 con una sensibilidad de 14%, aunque mostró una especificidad de 99%, y mediante el software ProtScale, permitió determinar que la mutación causa un aumento en la hidrofobicidad (Fig. 10). Esta mutación provoca la formación de oligómeros unidos por disulfuro, los cuales incrementan la temperatura de separación de fases de la solución proteica, y finalmente la proteína se precipita, a diferencia de la proteína nativa que forma lentamente solo dímeros unidos por disulfuro y ningún oligómero, por lo que se podría asumir que las cataratas son consecuencia de la agregación de proteínas con esta mutación. Esta mutación al afectar las propiedades de la superficie de la molécula cristalina permite el desarrollo de cataratas progresivas no congénita ya que los pacientes pueden presentar cristalinos normales al



nacer (Pande et al., 2000; Stephan et al.,1999; Aguayo-Ortiz et al., 2019).

**Figura 9.-**A) Estructura nativa con el aminoácido arginina en la posición 15, mostrando la formación de dos enlaces de hidrogeno. B) Estructura mutada



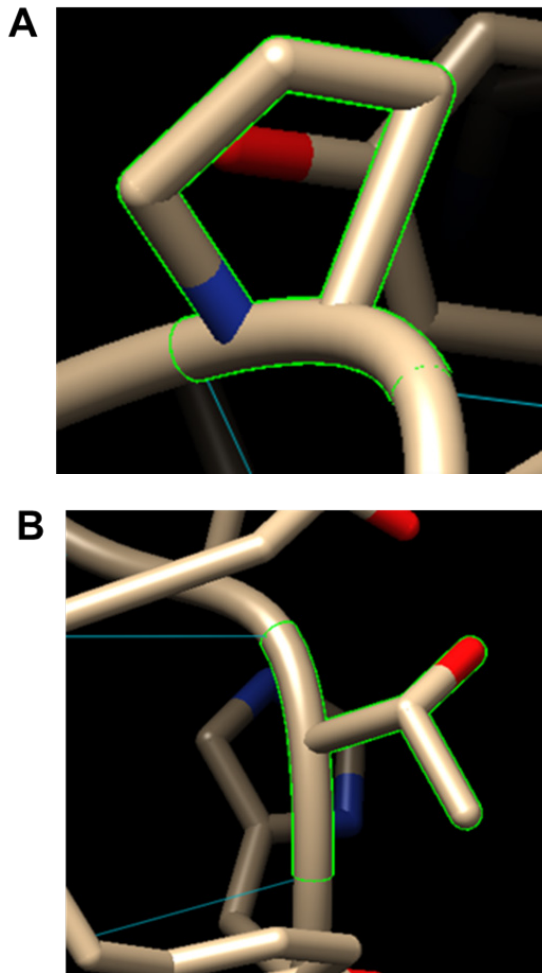
con el aminoácido cisteína sustituyendo a la arginina en la posición 15 y mostrando la ausencia de la formación de puentes de hidrogeno.

**Figura 10.-** A) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína nativa, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -2.3 B) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína mutante, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -2.0.

**P24T**

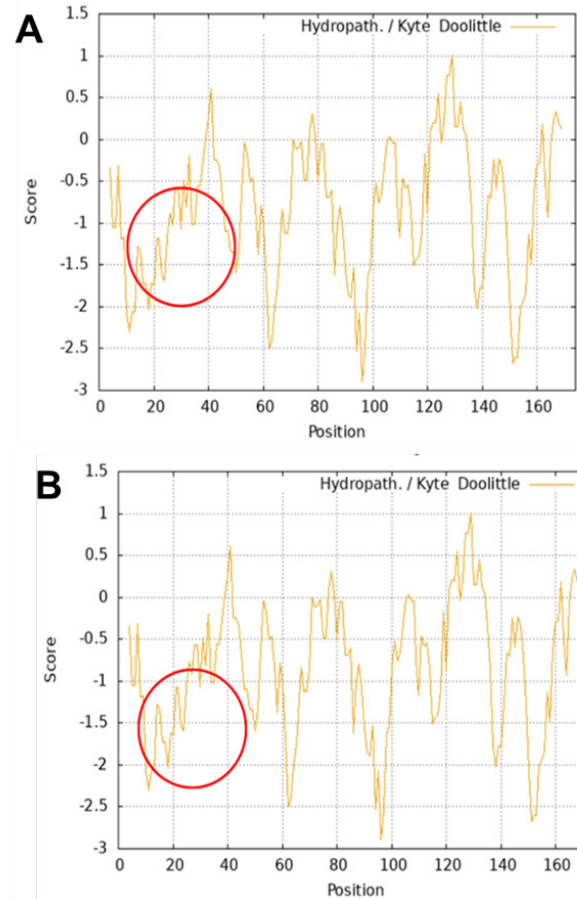
La mutación P24T es causada por el cambio de una sola base C70A, resultando en un cambio de prolina por una treonina en la posición 15 (Fig. 11) la cual fue clasificada por el programa PolyPhen-2 como benigna con una puntuación de 0.04 con una sensibilidad de 97%, aunque mostró una especificidad de 59%, y mediante el software ProtScale se determinó que la mutación causa un aumento en la hidrofobicidad (Fig. 12). Esta mutación causante de cataratas congénitas no causa modificaciones estructurales significativas, sin embargo, muestra una solubilidad drásticamente reducida y se descubrió que dicha

solubilidad disminuye a medida que aumenta la temperatura. Cabe resaltar que la prolina tiene una cadena lateral hidrófoba a menudo asociada con giros en la conformación de la cadena polipeptídica, mientras que la cadena lateral de la treonina tiene funciones tanto



hidrofílicas como hidrofóbicas (Pande et al., 2005; Nandrot et al., 2003; Li et al., 2018; Ma et al., 2016).

**Figura 11.** A) Estructura nativa con el aminoácido



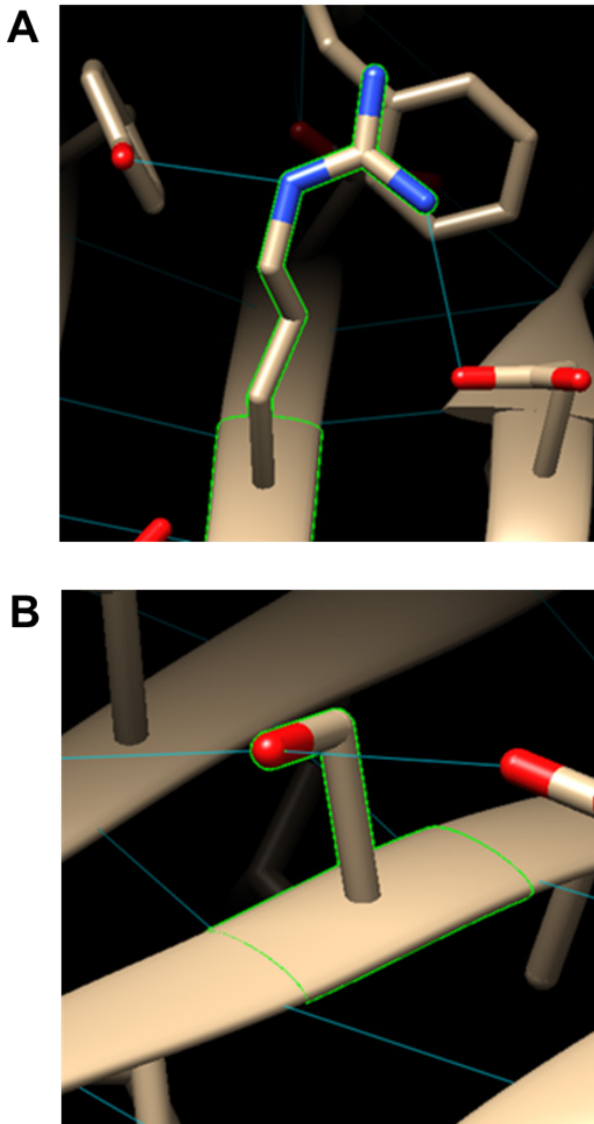
prolina en la posición 24, donde no se encuentra la formación de enlaces de hidrogeno. B) Estructura mutada con el aminoácido treonina sustituyendo a la prolina en la posición 24 y mostrando la ausencia de la formación de puentes de hidrogeno.

**Figura 12.** A) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína nativa, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -1.7. B) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína mutante, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -1.6.

### R37S

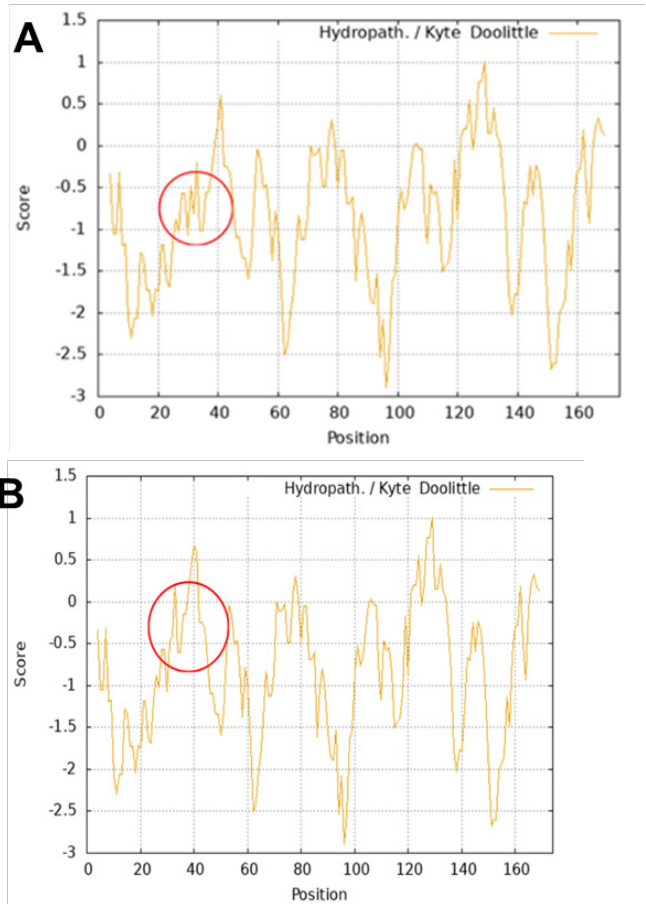
La mutación R37S es causada por el cambio de una sola base C109A, en el exón 2, resultando en un cambio de arginina por serina en la posición 37 (Fig. 13) la cual fue clasificada por el programa PolyPhen-2 como probablemente dañina con una puntuación de 1000, sin embargo, reportó una sensibilidad de 0, aunque mostró una especificidad de 100%, y mediante el software ProtScale se determinó que la mutación causa un aumento en la hidrofobicidad (Fig. 14). Esta mutación disminuye la solubilidad de la proteína mutada, provoca la agregación de cristales en el cristalino ya que la formación de cristales, ob-

servado que es posible, solo con las moléculas de la proteína mutante que carecen de la



voluminosa cadena lateral de Arg37. Este es el primer caso descrito de catarata humana causada por la cristalización de una proteína en el cristalino (Pande et al., 2001; Kmoch et al., 2000).

**Figura 13.** Hidrofobicidad de R37S. A) Estructura nativa con el aminoácido arginina en la posición



37, donde se encuentra la formación de dos enlaces de hidrogeno. B) Estructura mutada con el aminoácido serina sustituyendo a la arginina en la posición 37 y manteniendo la formación de dos puentes de hidrogeno.

**Figura 14.** Análisis de hidrofobicidad. A) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína nativa, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -1.0. B) Resultado del análisis de hidrofobicidad de la proteína mutante, señalando la posición de interés y mostrando un score de aproximadamente -0.6.

### Discusión

Las mutaciones generadas en las proteínas  $\alpha$ -cristalina D,  $\beta$ -cristalina B1,  $\gamma$ , participan de manera importante en la opacidad del globo ocular, debido a su alta tasa de mutación, así como a un desorden del plegamiento y cambio conformacional de estas.

El cristalino está compuesto por una concentración alta de proteínas (aproximadamente 300 mg/ml), necesarias para las propiedades refractarias del tejido. A pesar de ello, y debido a su alta concentración proteica, el cristalino humano de un recién nacido es completamente transparente (Takemoto, L., & Sorensen, C. M. 2008). Durante el envejecimiento, el cristalino pierde lentamente

parte de su transparencia, disminuyendo su transparencia de manera importante durante el desarrollo de la catarata senil. En un infante, con catarata congénita, la opacidad se produce a una edad mucho más temprana, debido a una mutación genética. Al mismo tiempo, el efecto de estos cambios puede evaluarse in vivo, utilizando cepas de animales *Knock-out* y *Knock-in*. Han demostrado que el *knock-out* de ambos genes de  $\alpha$ -cristalina da lugar a la formación de cataratas (Boyle et al., 2003), y el *Knock in* de la mutación *ab* cristalina R120G, catarata congénita participa en la opacidad del cristalino (Andley, U. P., et al., 2011). Borges-Rodríguez, Y. et al. (2025), indican que las cataratas son la principal causa de ceguera a nivel mundial, el cual está asociada de manera importante a la agregación de proteínas como las  $\gamma$  y cristalinas, las cuales son esenciales para mantener la transparencia del cristalino. Una de ellas es la HyD-cristalina, la cual presenta 4 TRP conservados, que se supone que actúan como un mecanismo protector contra la radiación UV, donde los triptófanos en HyD cumplen una función de protección crucial contra el daño inducido por los rayos UV al preservar la estabilidad estructural y minimizando la agregación proteica. El cristalino contiene la mayor concentración de proteínas de todos los tejidos, y hasta más del 90% de sus proteínas son solubles en agua, desempeñando un papel clave en el enfoque de la luz, las cuales sufren cambios importantes relacionados con la edad que conducen a la opacidad, el daño o la degeneración de estas estructuras puede ser perjudicial (principalmente, para los astronautas que dependen de una visión óptima para realizar misiones de exploración). Las consecuencias a largo plazo para la salud de estos también plantean importantes riesgos para la salud ocular (Panzo, N., et al. 2025). El análisis de las proteínas R37S R15C  $\alpha$ -cristalina R230C D170Y S129R  $\beta$ -cristalina, permiten conjeturar su posible participación en la enfermedad de cataratas humana. El incremento de esta enfermedad puede saltar a ser una enfermedad emergente, por lo cual, es necesario iniciar con tratamientos paliativos como jardines sensoriales de inclusión en la salud pública (Simbro M. C. et al 2024; Mancilla-Simbro, C., et al 2024; Vázquez, F. P. C., et al 2024; Lobato S. et al 2024; Villa-Díaz, F. et al 2025).

## Conclusión

Finalmente, las cataratas son una de las principales causas de ceguera tratable a nivel mundial, con una prevalencia que aumenta con la edad. Estas se caracterizan por la opacificación progresiva del

cristalino, causada por una interacción compleja de factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Uno de los mecanismos principales implicados en su desarrollo es el estrés oxidativo. El cristalino, debido a su exposición constante a la luz y alta concentración de oxígeno, está sujeto a especies reactivas de oxígeno (ERO) que pueden dañar proteínas clave como las cristalinas, afectando su transparencia. Aunque existen defensas antioxidantes naturales en el cristalino, la capacidad de estas disminuye con la edad, lo que facilita el daño oxidativo y la formación de cataratas.

A nivel molecular, los efectos de las ERO incluyen la oxidación y agregación de proteínas en el cristalino, proceso que compromete su estructura ordenada y favorece la opacificación. La metabolómica ha revelado que la reducción en antioxidantes como el glutatión (GSH) incrementa esta susceptibilidad. En este contexto, la epigenética ofrece una nueva perspectiva, ya que modificaciones en la expresión de genes antioxidantes (como GPX3 y CAT) se ven afectadas por factores externos como el tabaquismo y la exposición prolongada a la luz ultravioleta, exacerbando el daño oxidativo en el cristalino.

En cuanto a la proteómica, el análisis de proteínas en cataratas ha demostrado que las alteraciones en proteínas chaperonas, como las  $\alpha$ -cristalinas, que normalmente previenen la agregación, juegan un papel clave. La pérdida de funcionalidad de estas proteínas contribuye a la opacificación del cristalino. La investigación sobre mutaciones específicas, como la R36S en el gen CRYGD, ha mostrado cómo cambios estructurales afectan la solubilidad de la proteína, promoviendo la formación de cristales que empeoran la transparencia del cristalino.

Los avances en ciencias ómicas (genómica, epigenética, proteómica y metabolómica) han permitido una mejor comprensión de los mecanismos moleculares de las cataratas, aunque su aplicación clínica enfrenta desafíos. Se requiere estandarizar y validar biomarcadores que permitan identificar a personas con alto riesgo de cataratas, lo que podría abrir la puerta a nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. En conclusión, la catarata sigue siendo un reto de salud pública que, aunque tratable mediante cirugía, requiere un enfoque integral que incluya prevención y una investigación genética y molecular avanzada para mitigar su impacto.

**Agradecimientos:** La investigación fue realizada en el <sup>HybridLab</sup>.Fisiología y Biología Molecular de Células Excitables - Instituto de Fi-

siología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla México, C.P. Puebla México C.P. 72570 <https://orcid.org/0000-0003-3976-3550>.

Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado, Padrón del Grupo de Investigación Interdisciplinaria: 25073 Bioinformática Inclusiva: discapacidad visual. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés con respecto a la autoría y/o publicación de este artículo.

### Contribución de los autores:

EBZ investigación, escritura y análisis; JRAG investigación, escritura y análisis; CUDT investigación y análisis; LGV investigación y análisis; ARM investigación, análisis, discusión; LGHA, investigación, CMS estudio, análisis, escritura, discusión y conclusión.

### Referencias

Acosta-Sampson, L., & King, J. (2010). Partially folded aggregation intermediates of human gammaD-, gammaC-, and gammaS-crystallin are recognized and bound by human alphaB-crystallin chaperone. *Journal of molecular biology*, 401(1), 134-152. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.05.067>

Aguayo-Ortiz, R., González-Navejas, A., Palomino-Vizcaino, G., Rodriguez-Meza, O., Costas, M., Quintanar, L., & Dominguez, L. (2019). Thermodynamic Stability of Human D-Crystallin Mutants Using Alchemical Free-Energy Calculations. *The journal of physical chemistry. B*, 123(27), 5671-5677. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b01818>

Andley, U. P., Hamilton, P. D., Ravi, N., & Wehl, C. C. (2011). A knock-in mouse model for the R120G mutation of B-crystallin recapitulates human hereditary myopathy and cataracts. *PloS one*, 6(3), e17671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017671>

Berry, V., Georgiou, M., Fujinami, K., Quinlan, R.A., Moore, A.T., & Michaelides, M. (2020). Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches. *British Journal of Ophthalmology*, 104, 1331 - 1337.

Bloemendal, H., de Jong, W., Jaenicke, R., Lubsen, N. H., Slingsby, C., & Tardieu, A. (2004). Ageing and vision: structure, stability and function of lens

crystallins. *Progress in biophysics and molecular biology*, 86(3), 407-485. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2003.11.012> .

Boyle, D. L., Takemoto, L., Brady, J. P., & Wawrousek, E. F. (2003). Morphological characterization of the AlphaA-and AlphaB-crystallin double knockout mouse lens. *BMC ophthalmology*, 3, 1-11.

Borges-Rodríguez, Y., Mata-Salgado, F., Morales-Cueto, R., Millan-Pacheco, C., Muñoz-Garay, C., & Rivas-Acevedo, L. (2025). Role of human  $\gamma$ D-crystallin tryptophans in the ultraviolet radiation response. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 126197.

Carver, J.A., Ecroyd, H., Truscott, R.J., Thorn, D.C., & Holt, C. (2018). Proteostasis and the Regulation of Intra- and Extracellular Protein Aggregation by ATP-Independent Molecular Chaperones: Lens  $\alpha$ -Crystallins and Milk Caseins. *Accounts of chemical research*, 51 3, 745-752.

Cekic, O., & Zlatkovic, G. (2017). Metabolic determinants of lens aging and cataract. *Experimental Eye Research*, 165, 67-77.

Cheng, C. Y., Kamran Goudarzi, H., Chua, Jet al. (2015). Smoking, EPIGENETIC MODIFICATIONS, and cataract. *Ophthalmic Epidemiology*, 22(3), 196-202

Chylack, L. T., Wolfe, J. K., Friend, Jet al. (1979). The sorbitol pathway and cataractogenesis. *Ophthalmology*, 86(9), 1365-1372.

Chong, S., & Ham, S. (2014). Site-directed analysis on protein hydrophobicity. *Journal of Computational Chemistry*, 35, 1364 - 1370.

Cuatlayotl-Olarte, R., Xiqui-Vázquez, M. L., Reyes-Carmona, S. R., Mancilla-Simbro, C., Baca, B. E., & Ramírez-Mata, A. (2023). Aldehyde dehydrogenase diversity in *Azospirillum* genomes. *Diversity*, 15(12), 1178.

Fernández, M. M., & Afshari, N. A. (2020). New trends in the treatment of cataracts. *Current Opinion in Ophthalmology*, 31(1), 54-59.

Ferrer Fernández, Yahelín, Martínez Sánchez, Gregorio, Leroy Wright, Damián, & Thndiwe Chellah, Nantembwa. (2009). Estrés oxidativo y su impacto en las cataratas. *Revista Cubana de Farmacia* , 43 (3) Recuperado el 3 de noviembre de 2024, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152009000300011&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000300011&lng=es&tlng=es)

Gao, X., Wang, W., & Bai, L. (2017). DNA methylation changes in lens epithelium cells in age-related cataracts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(2), 566-573.

Gao, T., Wang, X., Jiang, Z., Mu, X., Luo, B., Lei, Y., & Chen, R. (2026). Molecular mechanisms of cold stress-induced lens opacity: An investigation through multi-omics integrative analysis. *Experimental eye research*, 262, 110739. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2025.110739>.

Hejtmancik, J. F., & Kantorow, M. (2004). Molecular genetics of age-related cataract. *Experimental Eye Re-*

search, 79(1), 3-9

Horwitz, J. (2003). Alpha-crystallin. *Experimental Eye Research*, 76(2), 145-153.

Jack J Kanski Brad Bowling, "Oftalmología clínica Séptima edición," Biblioteca CLEA, consulta 9 de octubre de 2024, <https://clea.edu.mx/biblioteca/items/show/111>.

Javadiyan, S., Craig, J. E., Souzeau, E., Sharma, S., & Hewitt, A. W. (2019). The Role of Genomics in Cataract. *Ophthalmic Genetics*, 40(1), 1-13.

Khanna, R. C., Raman, U., & Rao, G. N. (2020). Medical management and preventive strategies for cataract: Limitations and barriers. *Community Eye Health*, 33(109), 15.

Klein, B. E., Klein, R., & Lee, K. E. (2011). Incidence of age-related cataract over a 10-year interval: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 118(10), 2118-2124

Kmoch, S., Brynda, J., Asfaw, B., Bezouska, K., Novák, P., Rezacová, P., Ondrová, L., Filipec, M., Sedláček, J., & Elleder, M. (2000). Link between a novel human gammaD-crystallin allele and a unique cataract phenotype explained by protein crystallography. *Human molecular genetics*, 9(12), 1779-1786. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.12.1779>

Lampi, K. J., Ma, Z., Shih, M., Shearer, T. R., Smith, J. B., Smith, D. L., & David, L. L. (1997). Sequence analysis of betaA3, betaB3, and betaA4 crystallins completes the identification of the major proteins in young human lens. *The Journal of biological chemistry*, 272(4), 2268-2275. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.4.2268>

Li, J., Leng, Y., Han, S., Yan, L., Lu, C., Luo, Y., Zhang, X., & Cao, L. (2018). Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with familial or sporadic pediatric cataract. *Orphanet journal of rare diseases*, 13(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0828-0>

Lobato, S., Salomón-Soto, V. M., Espinosa-Méndez, C. M., Herrera-Moreno, M. N., García-Solano, B., Pérez-González, E., ... & Álvarez-Valenzuela, R. (2024). Molecular Pathways Linking High-Fat Diet and PM2. 5 Exposure to Metabolically Abnormal Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*, 14(12), 1607.

Ma, A. S., Grigg, J. R., Ho, G., Prokudin, I., Farnsworth, E., Holman, K., Cheng, A., Billson, F. A., Martin, F., Fraser, C., Mowat, D., Smith, J., Christodoulou, J., Flaherty, M., Bennetts, B., & Jamieson, R. V. (2016). Sporadic and Familial Congenital Cataracts: Mutational Spectrum and New Diagnoses Using Next-Generation Sequencing. *Human mutation*, 37(4), 371-384. <https://doi.org/10.1002/humu.22948>

Mancilla-Simbro, C., Ramírez-Almaraz, S. P., Ramírez-Mata, A., Cepeda-Cornejo, V., Pérez-Vigueras, M. R., López-Aguilar, D. L. E., ... & de León, J. F. V. D. (2024) La Bioinformática como una herramienta para la

investigación científica en la cultura física. *Laboratorio*, 2119, 2254.

Marchese-Rojas, M., Islas, Á. A., Mancilla-Simbro, C., Millan-PerezPeña, L., León, J. S., & Salinas-Stefanon, E. M. (2023). Inhibition of the Human Neuronal Sodium Channel Nav1. 9 by Arachidonyl-2-Chloroethylamide, An Analogue of Anandamide in a hNav1. 9/rNav1. 4 Chimera, An Experimental and in Silico Study. *Neuroscience*, 511, 39-52.

Mrugacz, M., Pony-Uram, M., Bryl, A., & Zorena, K. (2023). Current Approach to the Pathogenesis of Diabetic Cataracts. *International Journal of Molecular Sciences*, 24.

Nandrot, E., Slingsby, C., Basak, A., Cherif-Chefchaouni, M., Benazzouz, B., Hajaji, Y., Boutayeb, S., Gribouval, O., Arbogast, L., Berraho, A., Abitbol, M., & Hilal, L. (2003). Gamma-D crystallin gene (CRYGD) mutation causes autosomal dominant congenital cerulean cataracts. *Journal of medical genetics*, 40(4), 262-267. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.4.262>

Oliveira, J. B. de, & Golçalves, S. J. da C. (2024). TRANSTORNOS DO CRISTALINO NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA ENTRE 2018 E 2021. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 10(3), 2408-2419. <https://doi.org/10.51891/rea.v10i3.13402>

Pande, A., Annunziata, O., Asherie, N., Ogun, O., Benedek, G. B., & Pande, J. (2005). Decrease in protein solubility and cataract formation caused by the Pro23 to Thr mutation in human gamma D-crystallin. *Biochemistry*, 44(7), 2491-2500. <https://doi.org/10.1021/bi0479611>

Pande, A., Pande, J., Asherie, N., Lomakin, A., Ogun, O., King, J. A., Lubsen, N. H., Walton, D., & Benedek, G. B. (2000). Molecular basis of a progressive juvenile-onset hereditary cataract. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(5), 1993-1998. <https://doi.org/10.1073/pnas.040554397>

Pande, A., Pande, J., Asherie, N., Lomakin, A., Ogun, O., King, J., & Benedek, G. B. (2001). Crystal cataracts: human genetic cataract caused by protein crystallization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(11), 6116-6120. <https://doi.org/10.1073/pnas.101124798>

Panzo, N., Memon, H., Ong, J., Suh, A., Sampige, R., Lee, R., ... & Lee, A. G. (2025). Molecular and Biomechanical Changes of the Cornea and Lens in Spaceflight. *Life Sciences in Space Research*.

Plotnikova, O. V., Kondrashov, F. A., Vlasov, P. K., Grigorenko, A. P., Ginter, E. K., & Rogaev, E. I. (2007). Conversion and compensatory evolution of the gamma-crystallin genes and identification of a cataractogenic mutation that reverses the sequence of the human CRYGD gene to an ancestral state. *American journal of human genetics*, 81(1), 32-43. <https://doi.org/10.1086/518616>

Sahin S. (2025). Spectral shifts in partially coherent light beams passing through a crystalline human eye lens. *Applied optics*, 64(4), 957-962. <https://doi.org/10.1364/AO.546747>

- Shiels, A., & Hejtmancik, J. F. (2007). Genetic origins of cataract. *Archives of Ophthalmology*, 125(2), 165-173.
- Shukla, M., & Ahad, M.A. (2024). Balancing act: navigating the intricacies of proteostasis. *International Journal of Research in Medical Sciences*.
- Spector, A., & Garner, W. H. (1981). Hydrogen peroxide and human cataract. *Experimental Eye Research*, 33(6), 673-681.
- Stephan, D. A., Gillanders, E., Vanderveen, D., Freas-Lutz, D., Wistow, G., Baxevanis, A. D., Robbins, C. M., VanAuken, A., Quesenberry, M. I., Bailey-Wilson, J., Juo, S. H., Trent, J. M., Smith, L., & Brownstein, M. J. (1999). Progressive juvenile-onset punctate cataracts caused by mutation of the gammaD-crystallin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(3), 1008–1012. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.3.1008>
- Simbro, C. M., Bautista, C. F. C., Mata, A. R., Aguilar, L. E. L., Cano, S. A. R., Hernández, L. M. S., & Aragón, L. G. H. (2024) Creación de encuestas para el diseño de un jardín sensorial: un enfoque etnobotánico y bioinformático en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. *Körperkultur Science* 2024; 2(4): 37-40 ISSN: 2992-8052. <https://facufi.buap.mx/sites/default/files/siep/Anio%202%20vol%204/11.%20Nota%20cient%C3%ADfica.pdf>
- Sun, Z., Zhou, Q., Li, H., Yang, L., Wu, S., & Sui, R. (2017). Mutations in crystallin genes result in congenital cataract associated with other ocular abnormalities. *Molecular vision*, 23, 977–986..
- Takemoto, L., & Sorensen, C. M. (2008). Protein–protein interactions and lens transparency. *Experimental eye research*, 87(6), 496-501.
- Truscott, R. J. (2005). Age-related nuclear cataract—oxidation is the key. *Experimental Eye Research*, 80(5), 709-725.
- Truscott, R. J. (2005). Prevention of age-related cataract by medical treatment. *Ophthalmology Clinics of North America*, 18(3), 365-371.
- Vogel, E. M., & Johnson, G. J. (2018). Challenges in translating cataract research findings into clinical practice. *Translational Vision Science & Technology*, 7(5), 1.
- Villa-Díaz, F. ., Ramírez-Almaraz, P. S. ., Ramírez-Mata, A., Olea-Amezcuca , M. A., Villanueva-Castillo , A., & Mancilla-Simbro, C. (2025). The Scoping review: Bioinformatic analysis of the mecC gene in the *Staphylococcus aureus* strain. *Revista Ciencia Veterinaria Y Biotecnología*, 2(1), 1–11. Recuperado a partir de <https://rdb.buap.mx/ojs-3308-VET/index.php/rcvyb/article/view/6>
- Vázquez, F. P. C., Amezcua, M. A. O., Mata, A. R., Carmona, S. R. R., Santiago, L. M., Cano, S. A. R., ... & Mancilla-Simbro, C. (2024) JARDÍN SENSORIAL INCLUSIÓN Y BIENESTAR PARA TODOS DE LA MANO DE LA BUAP. *Revista CIBIOS- BUAP*, 2024, Año 3, No. 9: 18-24. [https://csbiologicas.buap.mx/sites/default/files/CIBIOS\\_9\\_articulo\\_2.pdf](https://csbiologicas.buap.mx/sites/default/files/CIBIOS_9_articulo_2.pdf)
- Wang, K. J., Wang, S., Cao, N. Q., Yan, Y. B., & Zhu, S. Q. (2011). A novel mutation in CRYBB1 associated with congenital cataract-microcornea syndrome: the p.Ser-129Arg mutation destabilizes the  $\beta$ B1/ $\beta$ A3-crystallin heteromer but not the  $\beta$ B1-crystallin homomer. *Human mutation*, 32(3), E2050–E2060. <https://doi.org/10.1002/humu.21436>
- Zhuang, J., Cao, Z., Zhu, Y., Liu, L., Tong, Y., Chen, X., Wang, Y., Lu, C., Ma, X., & Yang, J. (2019). Mutation screening of crystallin genes in Chinese families with congenital cataracts. *Molecular vision*, 25, 427–437.