

УДК 577.112;617.741

## КРИСТАЛЛИНЫ КАК ВАЖНЫЕ ПАТОГЕННЫЕ МИШЕНИ ПРИ НАКОПЛЕНИИ СТРУКТУРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К АГРЕГАЦИИ БЕЛКОВ И РАЗВИТИЮ КАТАРАКТЫ

© 2022 R. Yousefi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran; e-mail: yousefi.reza@ut.ac.ir, ryousefi@shirazu.ac.ir*

<sup>2</sup> *Protein Chemistry Laboratory, College of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran*

Поступила в редакцию 29.01.2022

После доработки 29.01.2022

Принята к публикации 29.01.2022

Этот выпуск журнала «Биохимия» посвящён роли нарушения упорядоченности и последующей агрегации белков в развитии катаракты. Фактически многие генетические мутации или химические и физические вредные воздействия могут инициировать изменения в упорядоченности макроструктуры и правильной сборке белков в хрусталике, что в некоторых случаях приводит к образованию крупных светорассеивающих агрегатов, влияющих на качество зрения и делающих хрусталик более уязвимым для развития катаракты. Сахарный диабет, связанный с окислительным стрессом и массовой продукцией высокорепактивных соединений, может ускорить развёртывание и агрегацию белков хрусталика глаза. В этом выпуске представлены обзоры и исследовательские статьи, описывающие разрушительное воздействие мутаций и высокорепактивных метаболитов на структуру и функцию белков хрусталика – кристаллинов, а также описывающие важные молекулы, участвующие в системе естественной защиты хрусталика от вредных воздействий физических и химических факторов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** белки хрусталика, мутации, сахарный диабет, активные вещества, система естественной защиты хрусталика.

DOI: 10.31857/S0320972522020014

### ВВЕДЕНИЕ

Этот выпуск, посвящённый роли нарушения упорядоченности и последующей агрегации белков при катаракте, подготовлен по предложению и при участии Бориса Ивановича Курганова, главного научного сотрудника Института биохимии им. Баха, заслуженного деятеля науки РФ, скончавшегося 1 октября 2021 г. Его многочисленные исследования в области энзимологии, механизмов агрегации белков и роли молекулярных и химических шаперонов в предотвращении агрегации белков, продолжавшиеся более шести десятилетий, оставили важное и ценное научное наследие. Борис Курганов также сыграл заметную роль в изучении механизма агрегации белков хрусталика глаза – кристаллинов, которые играют значительную роль в обеспечении прозрачности и коэффициента преломления в тканях хрусталика [1].

### КРИСТАЛЛИНЫ КАК ВАЖНЫЕ МИШЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРИ НАКОПЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Эти водорастворимые структурные белки, обнаруженные в хрусталиках глаз позвоночных,

подразделяются на три основных типа ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -кристаллины), которые элюируются с колонки для гель-фильтрации в том же порядке в соответствии с различиями в размере и степени олигомеризации [2].  $\alpha$ -Кристаллины ( $\alpha A$  и  $\alpha B$ ) и  $\beta$ -кристаллины ( $\beta A1$ ,  $\beta A2$ ,  $\beta A3$ ,  $\beta A4$ ,  $\beta B1$ ,  $\beta B2$  и  $\beta B3$ ; A – кислые; B – основные) образуют соответственно более длинные и более короткие олигомеры, тогда как  $\gamma$ -кристаллины ( $\gamma A$ ,  $\gamma B$ ,  $\gamma C$ ,  $\gamma D$ ,  $\gamma E$ ,  $\gamma F$ ,  $\gamma N$  и  $\gamma S$ ) являются в основном мономерами [3].

Кристаллины богаты чрезвычайно стабильными структурами бета-листов, тонко взаимодействующих друг с другом, что очень важно для прозрачности хрусталика [1, 4]. В дополнение к нарушению таких важных тонких белок-белковых взаимодействий, генетические мутации и накопление физических и химических повреждений в течение жизни приводят к структурным изменениям и обнажению гидрофобных областей белка. В конечном счёте эти неблагоприятные молекулярные события вызывают развёртывание и последующую агрегацию кристаллинов хрусталика, что приводит к развитию катаракты, являющейся наиболее распространённой причиной слепоты во всём мире, поражая десятки миллионов людей [5–9]. Помимо ткани хрусталика, кристаллины (например,  $\alpha B$ -крис-

таллин) обнаружены и в других тканях, таких как сетчатка глаза, сердце, скелетные мышцы, кожа, мозг и др. [10, 11]. Таким образом, структурные и функциональные повреждения этих белков также связаны с другими нарушениями, включая миопатию, неврологические проблемы, заболевания сердца, мышечные расстройства и инвазивные раковые опухоли молочной железы [12–15]. Наряду со структурной ролью, кристаллины выполняют ряд метаболических и регуляторных функций как внутри, так и вне тканей хрусталика [16]. Хотя сообщалось о ферментативной активности некоторых типов кристаллинов [17], их наиболее важная биологическая функция, вероятно, связана с шаперонной активностью  $\alpha$ -кристаллина, который играет жизненно важную роль в предотвращении и замедлении развития катаракты и повышает устойчивость клеток к различным типам химического и физического стресса [18, 19]. Этот шаперон, принадлежащий к семейству белков теплового шока (hsp), также играет важную роль в ингибировании апоптоза и ремоделировании цитоскелета [20, 21]. Кристаллины представляют собой очень прозрачный матрикс с высоким показателем преломления и с аномальными свойствами гидратации. Они сопротивляются развёртыванию и агрегации в течение десятилетий жизни человека [22]. Однако мутации и накопление физических и химических повреждений в конечном итоге вызывают развёртывание и агрегацию этих белков [23]. Кроме того, некоторые заболевания (например, диабет), характеризующиеся повышенным уровнем окислительных соединений и активных метаболитов (сахаров и производных сахаров) в хрусталиках, увеличивают степень повреждения структуры кристаллинов и тем самым ускоряют процесс образования катаракты [24, 25]. Мутации в генах двух субъединиц  $\alpha$ -кристаллина связаны с доминантной и рецессивной формами катаракты, а также с широким спектром неврологических, сердечно-сосудистых и мышечных заболеваний [2–28]. Мутации, вызывающие тяжёлые повреждения этих белков, обычно приводят к врождённой катаракте, в то время как более лёгкие мутации повышают восприимчивость хрусталика к повреждению окружающей среды и связаны с возрастным развитием катаракты [29]. Также с возрастом постепенное накопление повреждений, вызванных различными факторами, такими как ультрафиолетовое излучение [30], окислительные процессы [31], дезамидирование [32] и протеолиз [33], приводит к образованию белковых агрегатов, рассеивающих частицы света, попадающие на хрусталик. Многочисленные исследования также по-

казали, что аномальные уровни основных элементов (кальция, меди и цинка) и тяжёлых металлов (двухвалентного свинца, кадмия и ртути) являются важными источниками деструктивных повреждений белков кристаллинов, и при некоторых обстоятельствах их можно рассматривать как потенциальную причину развития катаракты [34–37]. Так, заболевания, повышающие уровень основных металлов в хрусталиках (например, сахарный диабет), также вызывают структурные повреждения белков хрусталика и приводят к их агрегации, что ещё больше способствует развитию осложнений при катаракте [38, 39]. Хотя при катаракте единственным доступным в настоящее время лечением является хирургическое удаление хрусталика, научное и медицинское сообщество давно ищет и не деструктивные методы лечения. В связи с этим были предложены методы лечения, основанные на использовании натуральных продуктов [40], модуляторов процессов окисления [41], ингибиторов агрегации белков (например, химических шаперонов) [42], гомеопатических средств [43], регенерации хрусталика с помощью эндогенных стволовых клеток [44].

Ниже я кратко представлю статьи этого специального выпуска [51, 53, 57, 58, 60]. В течение многих лет исследовательская группа профессора Бориса Курганова разрабатывала методы оценки действия молекулярных и химических шаперонов, а также эффектов их совместного применения в действии на кинетику агрегации белков [45–50]. В продолжение этих исследований Chebotareva et al. [51] исследовали влияние трегалозы, как химического шаперона, на четвертичную структуру и шаперонную активность  $\alpha$ В-кристаллина. Зрелые волокнистые клетки содержат чрезвычайно высокую концентрацию белков кристаллинов, которые составляют около 90% от сухого веса хрусталика человека [52]. Так как белки хрусталика постоянно подвергаются физическим и химическим повреждениям, клетки выработали систему естественной защиты для противодействия вредным воздействиям факторов окружающей среды на белки хрусталика. Однако в случае заболеваний (таких как диабет) или старения, преобладание повреждающих факторов над двумя важными системами естественной защиты (шаперонной и антиоксидантной защитными системами) может оказать серьёзное разрушительное воздействие на структуру и функцию белков хрусталика. Различные подходы для предотвращения помутнения хрусталика, в частности, комбинированное использование антиоксидантов и химических молекул, были рассмотрены Muranov и Ostrovsky [53]. Сахарный диабет является одной из при-

чин быстрого развития катаракты. Помимо окислительного стресса, это нарушение метаболизма характеризуется повышенной концентрацией в тканях хрусталика активных метаболитов, таких как глюкоза, фруктоза, фосфорилированные сахара (промежуточные продукты гликолиза), метилглиоксаль, пероксинитрит и сорбит [54]. Окислительный стресс, характерный для диабета, способствует реакции между сахарами или производными сахара и белками хрусталика глаза [55]. Осмотический стресс, вызванный повышенным накоплением сорбита в хрусталике глаза при гипергликемии, является одним из механизмов развития диабетической катаракты [56]. Поэтому влияние различных концентраций сорбита на структуру и шапероноподобную активность кристаллина крысы было изучено Reddy et al. [57]. Влияние пероксинитрита (важного источника окислительного стресса при диабете), метилглиоксаля (активного карбонильного соединения, связанного с диабетом) и их одновременное действие на структуру и функцию рекомбинантного  $\alpha$ A-кристаллина человека и защитную роль аскорбиновой кислоты и глутатиона (основных компонентов системы антиоксидантной защиты хрусталика) исследовали Yousefi et al. [58]. Многие мутации,

обнаруженные в генах, кодирующих белки кристаллины, связаны с такими заболеваниями, как катаракта и миопатия [59]. И в завершении, роль генетических мутаций  $\alpha$ -кристаллинов в их структурном развёртывании и агрегации обсуждают в своей работе Rao et al. [60].

Этот выпуск был инициирован и до недавнего времени создавался при значительном вкладе профессора Курганова, завершать выпуск пришлось уже без него. Мы посвящаем этот выпуск журнала памяти профессора Бориса Ивановича Курганова. Его непрерывные усилия на протяжении последних десятилетий и его ценное и значительное научное наследие проложили путь другим исследователям к неизведанным рубежам знаний.

**Финансирование.** Данная работа была поддержана Национальным научным фондом Ирана, INSF (грант № 99014455).

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Данная статья не содержит описания исследований с участием людей или животных, проведённых автором.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delaye, M. (1983) Short-range order of crystallin proteins accounts for eye lens transparency, *Nature*, **302**, 415-417.
2. Bloemendal, H. (1977) The vertebrate eye lens, *Science*, **197**, 127-138.
3. Lampi, K. J., Ma, Z., Shih, M., Shearer, T. R., Smith, J. B., et al. (1997) Sequence analysis of betaA3, betaB3, and betaA4 crystallins completes the identification of the major proteins in young human lens, *J. Biol. Chem.*, **272**, 2268-2275.
4. Benedek, G. B. (1971) Theory of transparency of the eye, *Appl. Opt.*, **10**, 459-473.
5. Bera, S., and Abraham, E. C. (2002) The  $\alpha$ A-crystallin R116C mutant has a higher affinity for forming heteroaggregates with  $\alpha$ B-crystallin, *Biochemistry*, **41**, 297-305.
6. Basha, E., O'Neill, H., and Vierling, E. (2012) Small heat shock proteins and  $\alpha$ -crystallins: Dynamic proteins with flexible functions, *Trends Biochem. Sci.*, **37**, 106-117.
7. Bron, A. J., Vrensen, G., Koretz, J., Maraini, G., and Harding, J. (2000) The ageing lens, *Ophthalmologica*, **214**, 86-104.
8. Takemoto, L. J., and Ponce, A. A. (2006) Decreased association of aged alpha crystallins with gamma crystallins, *Exp. Eye Res.*, **83**, 793-797.
9. Treweek, T. M., Rekas, A., Lindner, R. A., Walker, M. J., Aquilina, J. A., et al. (2005) R120G  $\alpha$ B-crystallin promotes the unfolding of reduced  $\alpha$ -lactalbumin and is inherently unstable, *FEBS J.*, **272**, 711-724.
10. Dubin, R. A., Wawrousek, E. F., and Piatigorsky, J. (1989) Expression of the Murine  $\alpha$ B-crystallin gene is not restricted to the lens, *Mol. Cell Biol.*, **9**, 1083-1091.
11. Sax, C. M., and Piatigorsky, J. (1994) Expression of the alpha-crystallin/small heat-shock protein/molecular chaperone genes in the lens and other tissues, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, **69**, 155-201.
12. Koletsa, T., Stavridi, F., Bobos, M., Kostopoulos, I., Kotoula, V., et al. (2014) alphaB-crystallin is a marker of aggressive breast cancer behavior but does not independently predict for patient outcome: A combined analysis of two randomized studies, *BMC Clin. Pathol.*, **14**, 1-13.
13. Rajasekaran, N. S., Connell, P., Christians, E. S., Yan, L., Taylor, R. P., et al. (2007) Human alphaB-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice, *Cell*, **130**, 427-439.
14. Simon, S., Fontaine, J., Martin, J. L., Sun, X., Hoppe, A. D., et al. (2007) Myopathy-associated alphaB-crystallin Mutants abnormal phosphorylation, intracellular location, and interactions with other small heat shock proteins, *J. Biol. Chem.*, **282**, 34276-34287.
15. Avliyakov, N. K., Rajavel, K. S., Minh, K., Haykinson, M. J., and Pope, W. B. (2014) C-terminally truncated form of alphaB-crystallin is associated with IDH1 R132H mutation in anaplastic astrocytoma, *J. Neurooncol.*, **117**, 53-65.
16. Boelens, W. C. (2014) Cell biological roles of  $\alpha$ B-crystallin, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **115**, 3-10.
17. Wistow, G., and Kim, H. (1991) Lens protein expression in mammals: Taxon-specificity and the recruitment of crystallins, *J. Mol. Evol.*, **32**, 262-269.
18. Horwitz, J. (1992)  $\alpha$ -Crystallin can function as a molecular chaperone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 10449-10453.
19. Andley, U. P. (2007) Crystallins in the eye: Function and pathology, *Prog. Retin. Eye Res.*, **26**, 78-98.
20. Van Montfort, R., Slingsby, C., and Vierling, E. (2001) Structure and function of the small heat shock protein/

- $\alpha$ -crystallin family of molecular chaperones, *Adv. Protein Chem.*, **59**, 105-156.
21. Pasupuleti, N., Matsuyama, S., Voss, O., Doseff, A. I., Song, K., et al. (2010) The anti-apoptotic function of human  $\alpha$ A-crystallin is directly related to its chaperone activity, *Cell Death Dis.*, **1**, e31-e31.
  22. Roskamp, K. W., Paulson, C. N., Brubaker, W. D., and Martin, R. W. (2020) Function and aggregation in structural eye lens crystallins, *Acc. Chem. Res.*, **53**, 863-874.
  23. Clark, A. R., Lubsen, N. H., and Slingsby, C. (2012) sHSP in the eye lens: Crystallin mutations, cataract and proteostasis, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **44**, 1687-1697.
  24. Yousefi, R., Javadi, S., Amirghofran, S., Oryan, A., and Moosavi-movahedi, A. A. (2016) Assessment of structure, stability and aggregation of soluble lens proteins and alpha-crystallin upon non-enzymatic glycation: The pathomechanisms underlying cataract development in diabetic patients, *Int. J. Biol. Macromol.*, **82**, 328-338.
  25. Zafaranchi, S., Khoshaman, K., Masoudi, R., Hemmateenejad, B., and Yousefi, R. (2017) The structural alteration and aggregation propensity of glycated lens crystallins in the presence of calcium: Importance of lens calcium homeostasis in development of diabetic cataracts, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **170**, 174-183.
  26. Dimauro, I., Antonioni, A., Mercatelli, N., and Caporossi, D. (2018) The role of  $\alpha$ B-crystallin in skeletal and cardiac muscle tissues, *Cell Stress Chaperones*, **23**, 491-505.
  27. Shiels, A., Hejtmancik, J. F., Sciences, V., and Branch, V. F. (2017) Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts, *Exp. Eye Res.*, **156**, 95-102.
  28. Phadte, A. S., Sluzala, Z. B., and Fort, P. E. (2021) Therapeutic potential of  $\alpha$ -crystallins in retinal neurodegenerative diseases, *Antioxidants*, **10**, 1-13.
  29. Pescosolido, N., Barbato, A., Giannotti, R., Komaiha, C., and Lenarduzzi, F. (2016) Age-related changes in the kinetics of human lenses: Prevention of the cataract, *Int. J. Ophthalmol.*, **9**, 1506.
  30. Varma, S. D., Kovtun, S., and Hegde, K. R. (2011) Role of UV irradiation and oxidative stress in cataract formation. Medical prevention by nutritional antioxidants and metabolic agonists, *Eye Contact Lens*, **37**, 233-245.
  31. Linetsky, M., Shipova, E., Cheng, R., and Ortwerth, B. J. (2008) Glycation by ascorbic acid oxidation products leads to the aggregation of lens proteins, *Biochim. Biophys. Acta*, **1782**, 22-34.
  32. Pande, A., Mokhor, N., Pande, J., and States, U. (2018) Deamidation of human  $\gamma$ S-crystallin increases attractive protein interactions: Implications for cataract, *Biochemistry*, **54**, 4890-4899.
  33. Gong, X., Li, E., Klier, G., Huang, Q., Wu, Y., et al. (1997) Disruption of alpha3 connexin gene leads to proteolysis and cataractogenesis in mice, *Cell*, **91**, 833-843.
  34. Kashani, M. R., Yousefi, R., Akbarian, M., Alavianmehr, M. M., and Ghasemi, Y. (2016) Structure, chaperone activity, and aggregation of wild type and R12C mutant  $\alpha$ B crystallins in the presence of thermal stress and calcium ion – implications for role of calcium in cataract pathogenesis, *Biochemistry*, **81**, 122-134.
  35. Ghahramani, M., Yousefi, R., Khoshaman, K., Sasan, S., and Kurganov, B. I. (2016) Evaluation of structure, chaperone-like activity and protective ability of peroxynitrite modified human alpha-Crystallin subunits against copper-mediated ascorbic acid oxidation, *Int. J. Biol. Macromol.*, **87**, 208-221.
  36. Calva, J. A. D., Vázquez, M. L. P., and King, J. A., and Quintanar, L. (2018) Mercury-induced aggregation of human lens  $\gamma$ -crystallins reveals a potential role in cataract disease, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **23**, 1105-1118.
  37. Kempka, K., Kaminski, P., Malukiewicz, G., Bogdzinska, M., and Florczak, S. (2018) Initial pro-oxidant reactions in the patients suffering from cataract in the interactions with cadmium and lead, *World Sci.*, **108**, 195-206
  38. Kyselova, Z., Stefek, M., and Bauer, V. (2004) Pharmacological prevention of diabetic cataract, *J. Diabetes Complicat.*, **18**, 129-140.
  39. Moreau, K. L., and King, J. A. (2012) Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention, *Trends Mol. Med.*, **18**, 273-282.
  40. Kato, K., Ito, H., Kamei, K., and Iwamoto, I. (1998) Stimulation of the stress-induced expression of stress proteins by curcumin in cultured cells and in rat tissues *in vivo*, *Cell Stress Chaperones*, **3**, 152.
  41. Khoshaman, K., Yousefi, R., and Moosavi-Movahedi, A. A. (2017) Protective role of antioxidant compounds against peroxynitrite-mediated modification of R54C mutant  $\alpha$ -crystallin, *Arch. Biochem. Biophys.*, **629**, 43-53.
  42. Jara, O., Minogue, P. J., Berthoud, V. M., and Beyer, E. C. (2018) Chemical chaperone treatment improves levels and distributions of connexins in Cx50D47A mouse lenses, *Exp. Eye Res.*, **175**, 192-198.
  43. Lian, R. R., and Afshari, N. A. (2020) The quest for homeopathic and nonsurgical cataract treatment, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, **31**, 61-66.
  44. Liu, Z., Wang, R., Lin, H., and Liu, Y. (2020) Lens regeneration in humans: using regenerative potential for tissue repairing, *Ann. Transl. Med.*, **8**, 1-17.
  45. Mikhaylova, V., Eronina, T., and Kurganov, B. (2021) The effect of chemical chaperones on test systems with different kinetic regime of aggregation, *FEBS Open Bio*, **11**, 170-170.
  46. Ghahramani, M., Yousefi, R., Krivandin, A., Muranov, K., Kurganov, B., et al. (2020) Kinetic data analysis of chaperone-like activity of Wt, R69C and D109H  $\alpha$ B-crystallins, *Data in Brief*, **28**, 104922.
  47. Kurganov, B. I. (2017) Quantification of anti-aggregation activity of chaperones, *Int. J. Biol. Macromol.*, **100**, 104-117.
  48. Kurganov, B. I. (2015) Selection of test systems for estimation of anti-aggregation activity of molecular chaperones, *Biochem. Anal. Biochem.*, **4**, 1.
  49. Kurganov, B. I. (2014) Estimation of chaperone-like activity using test systems based on protein amyloid aggregation, *Biochem. Anal. Biochem.*, **4**, doi: 10.4172/2161-1009.1000160.
  50. Borzova, V. A., Markossian, K. A., Kara, D. A., Chebotareva, N. A., Makeeva, V. F., et al. (2013) Quantification of anti-aggregation activity of chaperones: A test-system based on dithiothreitol-induced aggregation of bovine serum albumin, *PLoS One*, **8**, e74367.
  51. Chebotareva, N. A., Eronina, T. B., Mikhaylova, V., Roman, S. G., Tugaeva, K. V., et al. (2022) Effect of trehalose on oligomeric state and anti-aggregation activity of  $\alpha$ B-Crystallin, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 121-130.
  52. Sharma, K. K., and Santhoshkumar, P. (2009) Lens aging: Effects of crystallins, *Biochim. Biophys. Acta*, **1790**, 1095-1108.
  53. Muranov, K. O., and Ostrovsky, M. O. (2022) Lens biochemistry in the norm and in cataractogenesis, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 106-120.
  54. Moghadam, S. S., Oryan, A., Kurganov, B. I., Tamaddon, A. M., Alavianehr, M. M., et al. (2017) The structural damages of lens crystallins with peroxynitrite and methylglyoxal, two causative players in diabetic complications and preventive role of lens antioxidant components, *Int. J. Biol. Macromol.*, **103**, 74-88.
  55. Stitt, A. (2005) The maillard reaction in eye disease, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1043, 582-597.

56. Patel, D. K., Prasad, S. K., Kumar, R., and Hemalatha, S. (2011) Cataract: A major secondary complication of diabetes, its epidemiology and an overview on major medicinal plants screened for anticataract activity, *Asian Pac. J. Trop. Dis.*, **1**, 323-329.
57. Kumar, C. U., Suryavanshi, U., Sontake, V., Reddy, P. Y., Sankhala, R. S., et al. (2022) Effects of sorbitol on alpha-crystallin structure and function, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 131-140.
58. Sasan Moghadam, S., Ghahramani, M., Khoshaman, K., Oryan, A., Moosavi-Movahedi, A. A., et al. (2022) Relationship between the structure and chaperone activity of human  $\alpha$ A-Crystallin after its modification with diabetes-associated oxidative agents and protective role of antioxidant compounds, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 91-105.
59. Graw, J. (2009) Genetics of crystallins: Cataract and beyond, *Exp. Eye Res.*, **88**, 173-189.
60. Budnar, B., Tangirala, R., Bakthisaran, R., and Rao, C. M. (2022) Protein aggregation and cataract: Role of age-related modifications and mutations in  $\alpha$ -crystallins, *Biochemistry (Moscow)*, in press.

## CRYSTALLINS AS IMPORTANT PATHOGENIC TARGETS FOR ACCUMULATION OF STRUCTURAL DAMAGES RESULTING IN PROTEIN AGGREGATION AND CATARACT DEVELOPMENT

R. Yousefi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran; e-mail: yousefi.reza@ut.ac.ir, ryousefi@shirazu.ac.ir*

<sup>2</sup> *Protein Chemistry Laboratory, College of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran*

This issue of *Biochemistry (Moscow)* is dedicated to the role of protein misfolding and aggregation in cataract development. In fact, many genetic mutations or chemical and physical deleterious factors can initiate alterations in the macrostructural order and proper folding of eye lens proteins, which in some cases result in the formation of large light-scattering aggregates, affecting the quality of vision and making lens more prone to cataract development. Diabetes mellitus, which is associated with oxidative stress and mass production of highly reactive compounds, can accelerate unfolding and aggregation of eye lens proteins. This journal issue contains reviews and research articles that describe the destructive effects of mutations and highly reactive metabolites on the structure and function of lens crystallin proteins, as well important molecules in the lens's natural defense system involved in protection against deleterious effects of the physical and chemical factors.

*Keywords:* lens proteins, mutations, diabetes mellitus, reactive substances, lens natural defense system