



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.04

EDN KLBVHU

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-3-325-330>

Экспрессия генов *mtor* и *creb1* в мозге медоносной пчелы при действии электромагнитного излучения 2,4 ГГц

Т. Г. Зачепило ^{✉1}, А. К. Прибышина ¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Татьяна Геннадьевна Зачепило, SPIN-код: [7746-2208](#), ScopusAuthorID: [6506211770](#), ORCID: [0000-0001-6350-7050](#), e-mail: polosataya2@mail.ru

Алиса Кирилловна Прибышина, e-mail: alisa_pribyshina@mail.ru

Для цитирования: Зачепило, Т. Г., Прибышина, А. К. (2024) Экспрессия генов *mtor* и *creb1* в мозге медоносной пчелы при действии электромагнитного излучения 2,4 ГГц. *Интегративная физиология*, т. 5, № 3, с. 325–330. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-3-325-330> EDN KLBVHU

Получена 7 ноября 2024; прошла рецензирование 5 декабря 2024; принята 10 декабря 2024.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№1021062411629-7-3.1.4), с привлечением ресурсов ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем».

Права: © Т. Г. Зачепило, А. К. Прибышина (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Один из возможных путей негативных эффектов электромагнитных излучений — это нарушение внутриклеточных каскадов и как следствие метаболизма клеток. К важнейшим регуляторам активности генов в нейронах относится транскрипционный фактор CREB1. Ключевым регулятором метаболизма клеток является белок mTOR. Рассматривается влияние высокочастотного электромагнитного излучения Wi-Fi роутера 2,4 ГГц на экспрессию генов *mtor* и *creb* в мозге медоносной пчелы (*Apis mellifera* L.). Пчела — важнейшее насекомое-опылитель — чувствительна к действию электромагнитных излучений в связи с необходимостью их использования в процессе жизнедеятельности. В экспериментальной группе пчел облучали в течение 3 часов, в контрольной группе пчелы были без действия облучения. Далее мозг извлекали, осуществляли выделение РНК, обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию. Обнаружено, что после трехчасовой экспозиции высокочастотного электромагнитного излучения изменяется экспрессия изучаемых генов по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты указывают на возможное ухудшение метаболизма в нервной ткани. Понимание механизмов влияния электромагнитных излучений на мозг пчелы требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: медоносная пчела, электромагнитное излучение, мозг, CREB1, mTOR

Expression of *mtor* and *creb1* genes in the honeybee brain under the action of electromagnetic radiation of 2.4 GHz

T. G. Zachepilo ¹, A. K. Pribyshina¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Tatiana G. Zachepilo, SPIN: 7746-2208, ScopusAuthorID: 6506211770, ORCID: 0000-0001-6350-7050, e-mail: polosataya2@mail.ru

Alisa K. Pribyshina, e-mail: alisa_pribyshina@mail.ru

For citation: Zachepilo, T. G., Pribyshina, A. K. (2024) Expression of *mtor* and *creb1* genes in the honeybee brain under the action of electromagnetic radiation of 2.4 GHz. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 3, pp. 325–330. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-3-325-330> EDN KLBYHU

Received 7 November 2024; reviewed 5 December 2024; accepted 10 December 2024.

Funding: The study was carried out within the supporting of the state task of the Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences (№1021062411629-7-3.1.4), with the involvement of the resources of the Center for Collective Use “Biocollection of IF RAS for the study of integrative mechanisms of nervous and visceral systems”.

Copyright: © T. G. Zachepilo, A. K. Pribyshina (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Electromagnetic radiation can potentially disrupt intracellular signaling pathways, thereby affecting cellular metabolism. Among the key regulators of gene activity in neurons are the transcription factor CREB1 and the mTOR protein involved in cellular metabolism. This study examines the effect of 2.4 GHz electromagnetic radiation, commonly emitted by Wi-Fi router on the expression of the *mtor* and *creb* genes in the brain of the honeybee (*Apis mellifera* L.). Honeybees, essential pollinators in ecosystems, are particularly vulnerable to electromagnetic radiation due to their interaction with environmental signals. In this experiment, honeybees in the experimental group were exposed to radiation for three hours, while the control group remained unexposed. After exposure, brain tissue was collected, and RNA was isolated for reverse transcription and PCR analysis. Results revealed altered expression of both *mtor* and *creb1* genes in treated honeybees compared to controls, suggesting a potential disturbance in cellular metabolism within the nervous tissue. These findings highlight the need for further investigation into the mechanisms by which electromagnetic radiation affects honeybee brain function.

Keywords: honeybee, electromagnetic radiation, brain, CREB1, mTOR

Введение

В последние годы обнаружены негативные эффекты высокочастотных электромагнитных излучений (ЭМИ) на ряд животных и растительных организмов (Balmori 2021; Saliev et al. 2018). Одним из высокочувствительных к ЭМИ организмов является медоносная пчела *Apis mellifera* L. — важнейший опылитель сельскохозяйственных растений. Описано, что низко- и высокочастотные электромагнитные излучения ухудшают репродуктивный потенциал матки, влияют на биохимические показатели и поведение пчел (пищевую возбудимость, кратковременную память, способность возвращаться в улей) (Lopatina et al. 2019; Favre 2011; Halabi et al. 2013; Kumar et al. 2011; Migdal et al. 2023; Treder et al. 2023). Однако на сегодняшний день малоизвестно, какие изменения в клетках вызывают такие эффекты.

Для оценки физиологического состояния часто используют активность многофункцио-

нальных генов и их продуктов (белков). К таким генам относятся, например, гены транскрипционных факторов, гены антиоксидантных ферментов и белков теплового шока, гены нейротрофических факторов и т. д. К многофункциональным генам относятся *creb1* и *mtor*.

Важнейшим белком, регулирующим активность нейронов, является транскрипционный фактор CREB1. Белок CREB1 ((cAMP)-responsive element-binding protein, белок, связывающийся с цАМФ-чувствительным элементом) относится к семейству факторов транскрипции с мотивом лейциновой молнии (Yamashima 2012). CREB имеет домен с лейциновой молнией (bZIP) на С-конце, который обеспечивает димеризацию между различными членами семейства и участвует в распознавании и связывании с сайтами CRE; и KID домен, где расположен сайт для фосфорилирования протеинкиназой А (РКА) и другими киназами. Факторы транскрипции семейства CREB — это гомо- или гетеродимеры, при этом гомодимер CREB-CREB является более

сильным активатором транскрипции (Dworkin, Mantamadiotis 2010).

Транскрипционная активность CREB зависит от его статуса фосфорилирования. Например, увеличение внутриклеточной концентрации кальция, входящего через потенциал- и лиганд-зависимые каналы, приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) посредством активации рецепторов, связанных с G-белком. Факторы роста также активируют рецепторные тирозинкиназы для повышения уровня цАМФ. Указанные пути влияют на уровни фосфорилирования CREB1. Внутри нейронов CREB1 активируется фосфорилированием по Ser133 протеинкиназами PKA, MAPK и CaMKIV. Протеинфосфатазы PP-1 и PP2-A являются основными фосфатазами CREB. Активация NMDA рецепторов вызывает дефосфорилирование CREB во внесинаптических участках нейрона, тогда как в синаптических участках, напротив, она приводит к фосфорилированию CREB1 и CREB-зависимой экспрессии генов (Ghiani et al. 2007). Молекулы, участвующие в модуляции фосфорилирования CREB, включают: нейротрансмиттеры — дофамин, серотонин, глутамат, γ -аминомасляную кислоту (ГАМК); факторы роста — IGF-1, VEGF; нейротрофины — BDNF (Yamashima 2012).

CREB1 хорошо известен как активатор транскрипции, зависящей от опыта. Так, участие CREB1 в процессах памяти широко изучали на ряде модельных животных, от нематод до высших млекопитающих. Использование мутантных по CREB1 линий мышей было одним из наиболее важных подходов в выяснении роли CREB1 в механизмах памяти (см. обзор Kida, Serita 2014). Показано также, что CREB1 участвует в регуляции эмбрионального и взрослого нейрогенеза (Dworkin, Mantamadiotis 2010). CREB регулирует когнитивные процессы напрямую, влияя на память, и косвенно, влияя на нейрогенез в гиппокампе у взрослых позвоночных (Ortega-Martínez 2015). Показано наличие CREB и в мозге насекомых, в частности у медоносной пчелы, а также его роль в процессах памяти (Gehring et al. 2016).

Обнаружено, что хронический психосоциальный стресс у грызунов стимулирует транскрипционную активность CREB1 в гиппокампе и других областях мозга (Böer et al. 2010).

Другой важнейший белок-регулятор — mTOR (mammalian target of rapamycin) мишень рапамицина млекопитающих, представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, кодируемую геном *mtor*. Путь mTOR является ключевым регулятором метаболизма. Передача сигналов

через путь mTOR активируется аминокислотами, инсулином и факторами роста и нарушается при дефиците питательных веществ или энергии. mTOR регулирует работу клеточных компонентов, участвующих в синтезе белка, включая факторы инициации и элонгации, а также в биогенезе рибосом (Wang, Proud 2006).

mTOR служит основным компонентом двух различных белковых комплексов, mTORC1 и mTORC2, которые регулируют различные клеточные процессы. В клетках активация mTORC1 требует интеграции различных стимулов, которые запускают биохимические реакции, регулирующие рост и метаболизм клеток. mTORC1 играет роль в опосредованной адаптации животных к различным экологическим стрессам в природе. Он важен для регуляции гомеостаза, влияя на рост и размножение, выживание при стрессе (Wu, Storey 2021). mTORC2 активируется АМФ-активируемой протеинкиназой во время острого энергетического стресса в качестве защитного механизма для ингибирования апоптоза и обеспечения выживания клеток (Kazyken et al. 2019).

В нейронах mTOR активируется аминокислотами (аргинин, лейцин и др.), нейротрофическими факторами (BDNF, NRG-1 и др.), и нейротрансмиттерами (через глутаматные метаболиты mGlu1/5, AMPA, дофаминовые D1 и D3, GABA_B и серотониновые 5-HT₆ рецепторы). Такая активация способствует синтезу белка и зависимому от него синаптогенезу. Гораздо меньше сведений о функциях в нейронах mTORC2. Например, активация mTORC2 может быть вызвана нейротрофическими факторами, а не питательными веществами, в то время как ингибирование его активности, по видимому, связано с чрезмерной активацией mTORC1. Пластические события в ЦНС, запускаемые mTORC1, зависят от синтеза нового белка. У млекопитающих mTORC1 участвует в раннем развитии ЦНС, регулируя поддержание нейральных стволовых клеток, нейрональную дифференциацию, миграцию, а также развитие аксонов и дендритов. Было показано, что и взрослый нейрогенез у млекопитающих является процессом, зависящим от mTOR. Поэтому нарушение в работе сигнального пути mTOR приводит к аномалиям развития нейронов и порокам развития мозга, вызывая широкий спектр расстройств мозга, таких как аутизм, судороги и синдромы умственной отсталости. Таким образом, mTOR играет особую роль в нормальном развитии ЦНС, которое включает: удлинение и ветвление нейритов, формирование дендритных шипиков, синаптическую пластичность

и консолидацию памяти (см. обзор Ryskalin et al. 2017). В обзоре Хеберле с соавторами (Heberle et al. 2014) приведены сведения об изменении в активности комплексов mTOR во время клеточного стресса: стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного и гипоксии.

Мы предположили, что такие важные регуляторы функций нейронов, как CREB и mTOR, могут изменять свою активность и/или экспрессию в ответ на экспозицию радиочастотным электромагнитным излучением. Таким образом, цель работы — оценить уровень экспрессии генов *creb1* и *mtor* в мозге пчел после трехчасового действия ЭМИ 2,4 ГГц.

Материал и методы

Материал

10–30-суточные рабочие особи медоносной пчелы краинской расы *Apis mellifera carnica* (Hymenoptera). Источник — пасека Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем»).

Условия содержания. Пчел содержали в наблюдательном улье, в условиях свободного доступа к пище и воде при постоянной температуре 30 °С. Световой режим — 12 ч:12 ч.

Группы пчел. В экспериментах изучали две группы пчел: контроль — пчелы, не подвергавшиеся облучению, опыт — пчелы, находившиеся три часа под излучающим роутером.

Методы

Экспозиция ЭМИ. Источник ЭМИ — Wi-Fi роутер Linksys E1200EE (частота — 2,4 ГГц, мощность — 16,5 dBm, 2 внутренние антенны, коэффициент усиления — dBi: 4 dBi, стандарт Wi-Fi — 802,11 b/g/n). Роутер размещали на фанерной полке в клетке Фарадея, пчел — в сетчатых пластиковых пробирках под полкой с роутером на расстоянии 30 см. Напряженность электромагнитного поля в месте размещения пробирок с пчелами — 20 мВ/м. Облучение проводили в течение трех часов.

Выделение РНК, обратная транскрипция и ПЦР. Пчел замораживали. Затем извлекали мозг. Выделение РНК проводили с лизирующим раствором ExtractRNA (BC032, Евроген) согласно инструкции производителя. Обратную транскрипцию проводили с Oligo(dT) праймером согласно рекомендациям производителя (SK021, Евроген) — 2 часа при 38 °С. Проводили количественную ПЦР со смесью 5X

qPCRmix-HS SYBR+LowROX (PK156BL, Евроген) на амплификаторе QuantStudio5 (Applied Biosystems) с праймерами к генам *creb* (F — acaacagcagcaaacatcatca, R — accagtctcaaccsctgaa), *mtor* (F — tggcttggtggtgatagaca, R — ctttgctgtttccctctgtgc) и *rps5* (F — gatgtttctcgttacgacgagt, R — gagttcatcggctaaacattcgg, референсный ген). Температура отжига праймеров: 58 °С. Температура элонгации: 68 °С. Количество циклов: 45. Экспрессию генов оценивали методом 2-ΔΔCt.

Обработка данных

Количественные данные об экспрессии в контроле и опыте сравнивали с помощью критерия Манна — Уитни в программе Past 4.10.

Результаты и обсуждение

Экспрессию генов *creb* и *mtor* при воздействии высокочастотным излучением роутера с частотой 2,4 ГГц изучали с помощью метода ОТ-ПЦР в реальном времени. Для гена транскрипционного фактора *creb* была показана экспрессия и в контроле (среднее 1,17), и в опыте (0,43). Экспрессия *creb* была ниже в опытной группе (действие ЭМИ 2,4 ГГц) (рис. 1А).

В некотором роде сходные результаты были получены на крысах при действии ЭМИ 2,856 ГГц и 1,5 ГГц: у животных снижалось количество фосфорилированного CREB1 в мозге, ухудшалась пространственная память и изменялись параметры электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (Tan et al. 2021). Выявленное снижение уровня экспрессии *creb* после действия ЭМИ может указывать на снижение адаптационных процессов в ЦНС пчелы после трехчасового облучения.

Для гена *mtor* также была показана экспрессия и в контроле (среднее 1,32), и в опыте (0,72). При этом, экспрессия *mtor* была ниже в опытной группе (рис. 1В). mTOR активируется в ответ на поступление в клетку питательных веществ, гормонов и факторов роста, регулируя синтез белка и энергетический баланс клетки (Wu, Storey 2021). Также показано его влияние на продолжительность жизни, иммунную систему и аутофагию у беспозвоночных (нематода, дрозофила) (Kuo et al. 2018). mTOR вовлечен в опосредованную адаптацию животных к действию стрессоров в дикой природе. Полученные результаты могут указывать на то, что трехчасовое действие ЭМИ приводит к снижению уровня активности этого гена, и, вероятно, к изменению общего метаболизма.

В связи с небольшим объемом выборки (12 пчел в группе, по два исследованных мозга

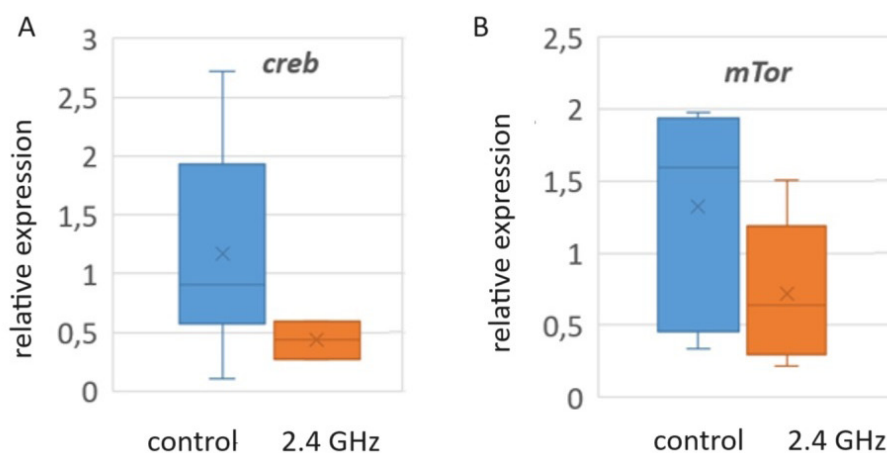


Рис. 1. Влияние ЭМИ 2,4 ГГц на экспрессию генов (А) *creb* и (В) *mTor* в мозге медоносной пчелы

Fig. 1. Effect of 2.4 GHz electromagnetic field on the expression of (A) *creb* and (B) *mTor* genes in the honeybee brain

в одной пробе) в проведенном пилотном исследовании не было получено достоверных различий. Однако имеется тенденция к снижению экспрессии генов *creb* и *mTor* после облучения в течение трех часов. Также отметим, что после действия ЭМИ уменьшался разброс данных для обоих генов, но влияние на *creb* было сильнее.

Интересно отметить однонаправленность в изменении экспрессии обоих генов регуляторов, которые имеют сходство по выше- и нижележащим регуляторным процессам и функциям. Несмотря на существенные различия в функциях CREB1 и mTOR, необходимо отметить, что оба эти белка вовлечены в регуляцию множества других процессов через активацию синтеза белка. Молекулярные механизмы ответа на действие высокочастотных ЭМИ требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

Авторы участвовали в подготовке статьи в равной степени.

Author Contributions

The authors contributed equally to the preparation of the article.

References

- Balmori, A. (2021) Electromagnetic radiation as an emerging driver factor for the decline of insects. *Science of The Total Environment*, vol. 767, article 144913. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144913> (In English)
- Böer, U., Noll, C., Cierny, I. et al. (2010) A common mechanism of action of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and fluoxetine: Reversal of chronic psychosocial stress-induced increase in CRE/CREB-directed gene transcription in transgenic reporter gene mice. *European Journal of Pharmacology*, vol. 633, no. 1–3, pp. 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.01.016> (In English)
- Dworkin, S., Mantamadiotis, T. (2010) Targeting CREB Signaling in Neurogenesis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 14, no. 8, pp. 869–879. <https://doi.org/10.1517/14728222.2010.501332> (In English)
- Favre, D. (2011) Mobile phone-induced honeybee worker piping. *Apidologie*, vol. 42, no. 3, pp. 270–279. <https://doi.org/10.1007/s13592-011-0016-x> (In English)
- Gehring, K. B., Heufelder, K., Feige, J. et al. (2016) Involvement of phosphorylated *Apis mellifera* CREB in gating a honeybee's behavioral response to an external stimulus. *Learning & Memory*, vol. 23, no. 5, pp. 195–207. <https://doi.org/10.1101/lm.040964.115> (In English)
- Ghiani, C. A., Beltran-Parrazal, L., Sforza, D. M. et al. (2007) Genetic program of neuronal differentiation and growth induced by specific activation of NMDA receptors. *Neurochemical Research*, vol. 32, no. 2, pp. 363–376. <https://doi.org/10.1007/s11064-006-9213-9> (In English)

- Halabi, N., Achkar, R., Haidar, G. A. (2013) The effect of cell phone radiations on the life cycle of honeybees. *IEEE EUROCON 2013*, pp. 529–536. <https://doi.org/10.1109/EUROCON.2013.6625032> (In English)
- Heberle, A. M., Prentzell, M. T., van Eunen, K. et al. (2014) Molecular mechanisms of mTOR regulation by stress. *Molecular Cell Oncology*, vol. 2, no. 2, article e970489. <https://doi.org/10.4161/23723548.2014.970489> (In English)
- Kazyken, D., Magnuson, B., Bodur, C. et al. (2019) AMPK directly activates mTORC2 to promote cell survival during acute energetic stress. *Science Signaling*, vol. 12, no. 585, article eaav3249. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav3249> (In English)
- Kida, S., Serita, T. (2014) Functional roles of CREB as a positive regulator in the formation and enhancement of memory. *Brain Research Bulletin*, vol. 105, pp. 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.04.011> (In English)
- Kumar, N. R., Sangwan, S., Badotra, P. (2011) Exposure to cell phone radiations produces biochemical changes in worker honey bees. *Toxicology International*, vol. 18, no. 1, pp. 70–72. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.75869> (In English)
- Kuo, C. J., Hansen, M., Troemel, E. (2018) Autophagy and innate immunity: Insights from invertebrate model organisms. *Autophagy*, vol. 14, no. 2, pp. 233–242. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1389824> (In English)
- Lopatina, N. G., Zachepilo, T. G., Kamyshov, N. G. et al. (2019) Vliyaniye neioniziruyushogo elektromagnitnogo izlucheniya na povedeniye medonosnoj pchely Apis mellifera L. (Hymenoptera, Apidae) [Effect of non-ionizing electromagnetic radiation on behavior of the honeybee Apis mellifera L. (Hymenoptera, Apidae)]. *Entomologicheskoye obozrenie — Entomological Review*, vol. 98, no. 1, pp. 35–43. <https://doi.org/10.1134/S0367144519010039> (In Russian)
- Migdal, P., Bienkowski, P., Cebrat, M. et al. (2023) Exposure to a 900 MHz electromagnetic field induces a response of the honey bee organism on the level of enzyme activity and the expression of stress-related genes. *PloS One* vol. 18, no. 5, article e0285522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285522> (In English)
- Ortega-Martínez, S. (2015) A new perspective on the role of the CREB family of transcription factors in memory consolidation via adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 8, article 46. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00046> (In English)
- Ryskalin, L., Lazzeri, G., Flaibani, M. et al. (2017) mTOR-dependent cell proliferation in the brain. *Biomedical Research International*, vol. 2017, no. 1, article 7082696. <https://doi.org/10.1155/2017/7082696> (In English)
- Saliev, T., Begimbetova, D., Masoud, A.-R., Matkarimov, B. (2018) Biological effects of non-ionizing electromagnetic fields: Two sides of a coin. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 141, pp. 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.07.009> (In English)
- Tan, S., Wang, H., Xu, X. et al. (2021) Acute effects of 2.856 GHz and 1.5 GHz microwaves on spatial memory abilities and CREB-related pathways. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, article 12348. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91622-4> (In English)
- Treder, M., Müller, M., Fellner, L. et al. (2023) Defined exposure of honey bee colonies to simulated radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF): Negative effects on the homing ability, but not on brood development or longevity. *The Science of the total environment*, vol. 896, article 165211. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165211> (In English)
- Wang, X., Proud, C. G. (2006) The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology*, vol. 21, pp. 362–369. <https://doi.org/10.1152/physiol.00024.2006> (In English)
- Wu, C. W., Storey, K. B. (2021) mTOR Signaling in metabolic stress adaptation. *Biomolecules*, vol. 11, no. 5, article 681. <https://doi.org/10.3390/biom11050681> (In English)
- Yamashima, T. (2012) “PUFA-GPR40-CREB Signaling” Hypothesis for the adult primate neurogenesis. *Progress in Lipid Research*, vol. 51, no. 3, pp. 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.02.001> (In English)