

肠膜明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris*) GKM5降血糖活性评估

周柏谊¹, 蔡侑珊¹, 林诗伟¹, 吴文歆², 陈炎炼¹, 陈劲初^{3,4,5*}

¹葡萄王生技股份有限公司, 台湾 桃园

²上海葡萄王企业有限公司, 上海

³台湾大学食品科技研究所, 台湾 台北

⁴实践大学食品营养与保健生技系, 台湾 台北

⁵中原大学生物科技学系, 台湾 桃园

收稿日期: 2022年9月21日; 录用日期: 2022年11月4日; 发布日期: 2022年11月15日

摘要

本篇研究评估肠膜明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris*) GKM5对于降血糖活性的潜力。第一部分为评估血糖管理潜力。将ICR雄性小鼠分为实验组(Live-GKM5)及对照组(Control), 管喂十四天菌株GKM5后, 进行口服葡萄糖耐受性试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。结果发现实验组的120分钟血糖曲线下面积(area under the curve, AUC)明显地低于对照组, 显示肠膜明串珠菌GKM5的摄取可改善ICR小鼠的葡萄糖耐受性, 有助于提升葡萄糖敏感性。第二部分为评估菌株GKM5对于糖尿病高风险族群的血糖管理能力。经链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导糖尿病高风险群的ICR雄性小鼠分别给予肠膜明串珠菌GKM5活菌(Live-GKM5)或死菌(Killed-GKM5), 以及水作为对照组(Control), 十四天后, 测定空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)及血中发炎因子白血球介素-6 (Interleukin 6, IL-6)含量。结果发现肠膜明串珠菌GKM5之活菌可明显改善空腹血糖值及血中发炎因子IL-6含量, 而肠膜明串珠菌GKM5之死菌, 虽然效果较活菌不明显, 仍能在介入十四天后降低空腹血糖值及血中发炎因子IL-6含量。综观上述, 本篇以动物试验证实肠膜明串珠菌GKM5之摄取确实对糖尿病管理有所帮助, 且GKM5死菌降血糖的功效对于未来医药用途可更为广泛。

关键词

肠膜明串珠菌GKM5, 益生菌, 糖尿病, 空腹血糖值, 白血球介素-6

Evaluation of the Hypoglycemic Activity of *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris* GKM5

*通讯作者。

文章引用: 周柏谊, 蔡侑珊, 林诗伟, 吴文歆, 陈炎炼, 陈劲初. 肠膜明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris*) GKM5 降血糖活性评估[J]. 食品与营养科学, 2022, 11(4): 290-297. DOI: 10.12677/hjfn.2022.114033

Boyi Jhou¹, Youshan Tsai¹, Shihwei Lin¹, Wenshin Wu², Yenlien Chen¹, Chinchu Chen^{3,4,5*}

¹Grape King Bio Co. Ltd., Taoyuan Taiwan

²Shanghai Grape King Enterprise Co. Ltd., Shanghai

³Institute of Food Science and Technology, National Taiwan University, Taipei Taiwan

⁴Department of Food Science, Nutrition and Nutraceutical Biotechnology, Shih Chien University, Taipei Taiwan

⁵Department of Bioscience Technology, Chung Yuan Christian University, Taoyuan Taiwan

Received: Sep. 21st, 2022; accepted: Nov. 4th, 2022; published: Nov. 15th, 2022

Abstract

This study evaluated the potential of *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris* GKM5 for hypoglycemic activity. The first part is to assess the potential of blood glucose management. The ICR male mice were divided into an experimental group (Live-GKM5) and a control group. After fourteen days of gavage with strain GKM5, oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. The results showed that the area under the curve (AUC) of the 120-minute blood glucose in the experimental group was significantly lower than that in the control group, indicating that the intake of *L. mesenteroides* GKM5 could improve the glucose tolerance of ICR mice and help improve the glucose sensitivity. The second part is to evaluate the blood glucose management ability of the strain GKM5 in high-risk groups of diabetes. ICR male mice in the high-risk of diabetes induced by streptozotocin (STZ) were given live (Live-GKM5) or dead bacterial strain GKM5 (Killed-GKM5), and water as a control group, respectively. After 14 days, the fasting blood glucose (FBG) and the inflammatory factor interleukin-6 (IL-6) level in the blood were measured. The results showed that the live bacteria of *L. mesenteroides* GKM5 can significantly reduce the FBG level and the serum IL-6. Although the effect of Killed-GKM5 is less than the Live-GKM5, it still can reduce the FBG and serum IL-6 at day 14th. To summarize, this article confirmed by animal experiments that the intake of *L. mesenteroides* GKM5 is indeed helpful for diabetes management, and the hypoglycemic effect of Killed-GKM5 could be more widely used in future medicine.

Keywords

Leuconostoc mesenteroides subsp. *cremoris* GKM5, Probiotics, Diabetes, Fasting Plasma Glucose, Interleukin 6

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据台湾国民健康署(Health Promotion Administration)统计,台湾目前罹患糖尿病(diabetes)之人数约有200多万左右,每年近万人因糖尿病及其所引发的并发症死亡,糖尿病的盛行对人类社会之健康威胁不容小觑,医疗成本所造成的经济社会负担相当可观。糖尿病是一种代谢性疾病(metabolic disease),主要分为I型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus)和II型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus)。I型糖尿病属于自体免疫疾病(autoimmune disease),造成胰岛 β -细胞损伤而导致胰岛素(insulin)分泌缺乏[1];II型糖尿病是最为常见的糖尿病类型,主要原因是细胞对胰岛素的敏感度降低、产生阻抗[2]。全球糖尿病人口日益增多,

可能与精致饮食、过量摄取高糖份或是高脂肪饮食且运动量不足有关，已成为公共卫生的严峻挑战，因此，针对早期高风险患者应积极介入，改变其生活饮食型态，或有助于减少此趋势。

益生菌(probiotics)一般被认为食入后对宿主有正面效益的食入性微生物，像是体重控制[3]、调整过敏体质[4] [5] [6]、保护肝脏[7] [8]、抗忧郁[9] [10] [11]等功能，近期研究更显示益生菌补充对于改善血糖控制及减少体内发炎症状均有显著帮助[12] [13] [14]。肠膜明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides*)属于乳酸菌科(Lactobacillaceae)的一种，能发酵糖类产生多种酸和醇，因其发酵后产出风味特别，被广泛应用于风味剂的使用，其中又以乳脂亚种(*L. mesenteroides* subsp. *cremoris*)最为常见[15]。有鉴于肠膜明串珠菌发酵产生的多元短链脂肪酸(short-chain fatty acid)能参与人体多项式代谢调控，像是发炎反应、脂肪代谢、血糖代谢等，具发展益生菌的潜能[16]。本研究针对肠膜明串珠菌乳脂亚种菌株 GKM5 为对象，评估其对血糖调节的功效。

2. 材料与方法

2.1. 供试菌种

肠膜明串珠菌 GKM5 培养于 5 L MRS 培养基(Merck, Germany)中，培养温度为 37°C，经 16 小时培养后，将醱酵液离心取得菌泥，与脱脂奶粉液混合后，经冷冻干燥后取得菌株粉末，每克菌粉含有活菌数 5×10^9 CFU，保存于 -20°C 备用，供动物喂饲。死菌之制备则以热杀处理。

2.2. 动物饲养

8 周龄之雄性 ICR 小鼠经过一周的适应期后，随机分组。动物饲养室之环境设定为温度 $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $50\% \pm 10\%$ 以及 12 小时的光暗周期。

2.3. 试验设计

本篇研究第一部分为评估肠膜明串珠菌 GKM5 在血糖管理的潜力。将八只正常 ICR 雄性小鼠随机分为实验组(Live-GKM5)及对照组(control)，经管喂菌株(500 mg/kg mouse/day)十四天后，进行口服葡萄糖耐受性试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。第二部分为评估肠膜明串珠菌 GKM5 对于糖尿病高风险族群的血糖管理。以两次剂量 100 mg/kg mouse 的链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)注射于 ICR 雄性小鼠诱导高血糖，两天后经血糖测定大于 200 mg/dL 者视为糖尿病高风险群。十二只糖尿病高风险的小鼠分为实验活菌组(Live-GKM5)、死菌组(Killed-GKM5)，及对照组(control)。管喂菌株 GKM5 剂量 500 mg/kg mouse/day 十四天后，测定空腹血糖值及血中发炎因子 IL-6 含量。上述对照组皆给予灭菌水取代之。

2.4. 血糖测定

使 ICR 小鼠禁食 6 小时，先自尾端采集血液样本，以血糖机(Advantage Glucometer, Roche, Mannheim, Germany)检测空腹(0 分钟)血糖值。在 OGTT 试验中的血糖变化监控则以葡萄糖溶液(1.5 g/kgBW)管喂禁食 6 小时的 ICR 小鼠，再分别检测其第 0、30、60 及 120 分钟时的血糖浓度。

2.5. IL-6 测定

使用市售之 ELISA kit-IL-6 试剂组(R&D systems, Minneapolis, MN, USA)进行各组小鼠血清样品之 IL-6 测定，操作按试剂盒的说明进行。

2.6. 统计分析

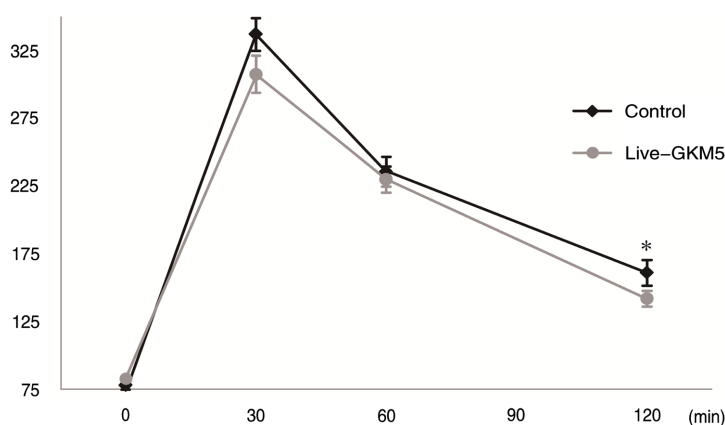
所有资料均以平均值 \pm 标准偏差(Mean \pm SD)表示。两组间的比较以学生 t 检定(Student's *t*-test)进行

分析, 三组间的比较则使用 ANOVA 的杜凯确实差异(Tukey's test)进行事后分析。当 $p < 0.05$ 时表示组间具有显著性差异。

3. 结果

3.1. 血糖管理潜力

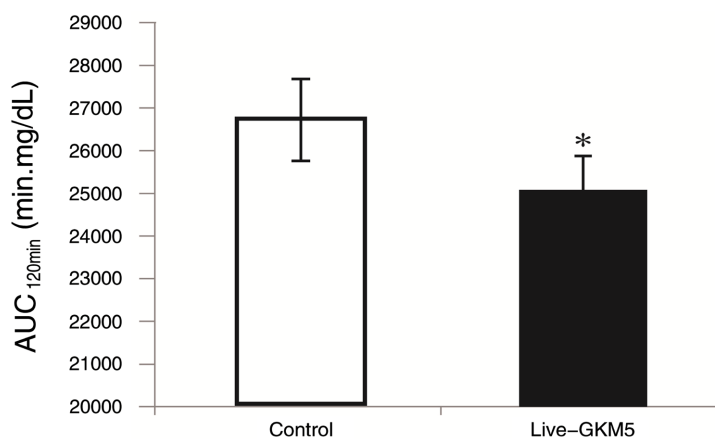
本篇研究第一部分为评估肠膜明串珠菌 GKM5 在血糖管理的潜力。实验前后的老鼠体重, 组间并无显著差异。在口服葡萄糖耐受性试验中, 对照组与实验组(Live-GKM5)之空腹血糖值皆约为 75 mg/dL, 无显著差异; 然而, 经摄取葡萄糖液后, 对照组 30 分钟内的血糖快速升高至 300 mg/dL 以上, Live-GKM5 组在 30 分钟的血糖值则显著低于对照组, 说明肠膜明串珠菌 GKM5 的摄取可改善 ICR 小鼠的葡萄糖耐受性(图 1)。OGTT 试验中 30 分钟后的血糖浓度变化, 两组皆成下降趋势, 说明两组生理机制上皆正在调节血糖浓度, 其中以 120 分钟的血糖曲线下面积(area under curve, AUC_{120min})纪录, 可观察到实验组明显地低于对照组, 显示肠膜明串珠菌 GKM5 的摄取组别, 其调整血糖的能力较佳(图 2)。



与对照组相比, 具显著差异者以 $p < 0.05$ 表示。

Figure 1. Glucose changes in oral glucose tolerance test in ICR mice after 14 days of gavage

图 1. 管喂 14 天后, ICR 小鼠于口服葡萄糖耐受性试验之血糖变化



与对照组具显著差异以 $p < 0.05$ 表示。

Figure 2. Area under curve at 120 min

图 2. 120 分钟曲线下面积

3.2. 对于糖尿病高风险族群的血糖管理

3.2.1. 空腹血糖值(Fasting Blood Glucose, FBG)

第二部分为评估肠膜明串珠菌 GKM5 对于糖尿病高风险族群的血糖管理。经 STZ 诱导的 ICR 小鼠体重皆有下降的趋势(图 3)。诱导小鼠成为糖尿病高风险族群后的空腹血糖值皆高于 200 mg/dL, 并组间无显著差异(图 4)。随时间观察, 对照组小鼠的空腹血糖在 STZ 诱导后, 随时间变化有升高的趋势, 说明无任何益生菌介入下, 糖尿病高风险族群转变成糖尿病的趋势越高。然而, 介入 Live-GKM5 或 Killed-GKM5 之小鼠在第 14 天其空腹血糖便有明显的改善, 并低于对照组, 说明菌株 GKM5 具有减少糖尿病高风险族群转变成糖尿病的机会(图 4)。进一步地, 比较活菌和死菌 GKM5 对于降低糖尿病风险的效果。结果发现, 两者相对对照组皆有降低空腹血糖值的效果, 且活菌降低糖尿病风险的效果优于热杀处理的死菌(图 5)。综合以上结果, 肠膜明串珠菌 GKM5 不论活菌或死菌皆对于改善糖尿病高风险族群之空腹血糖有所帮助。

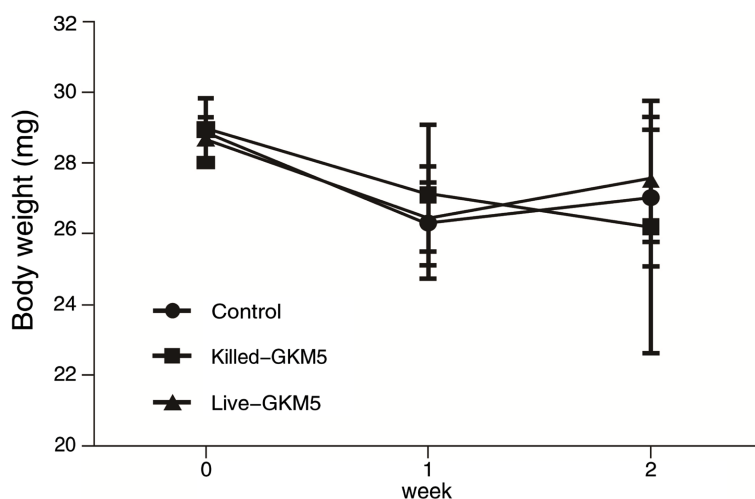
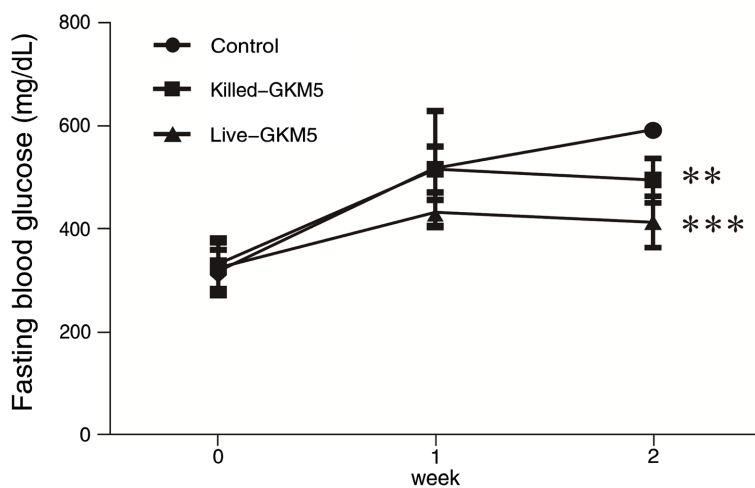


Figure 3. Body weight change in STZ-induced ICR mice

图 3. STZ 诱导的 ICR 小鼠之体重变化



与对照组相比, 具显著差异者以** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 表示。

Figure 4. Fasting blood glucose in STZ-induced ICR mice

图 4. STZ 诱导之 ICR 小鼠空腹血糖值变化

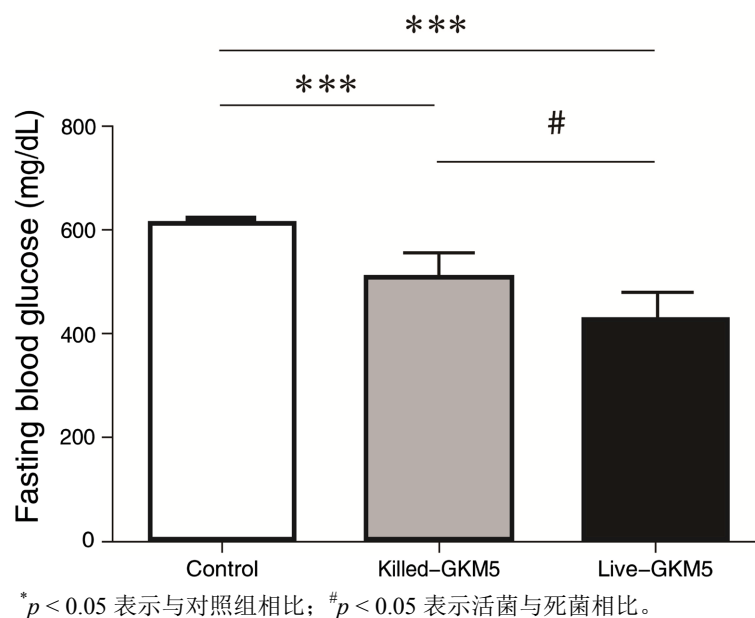
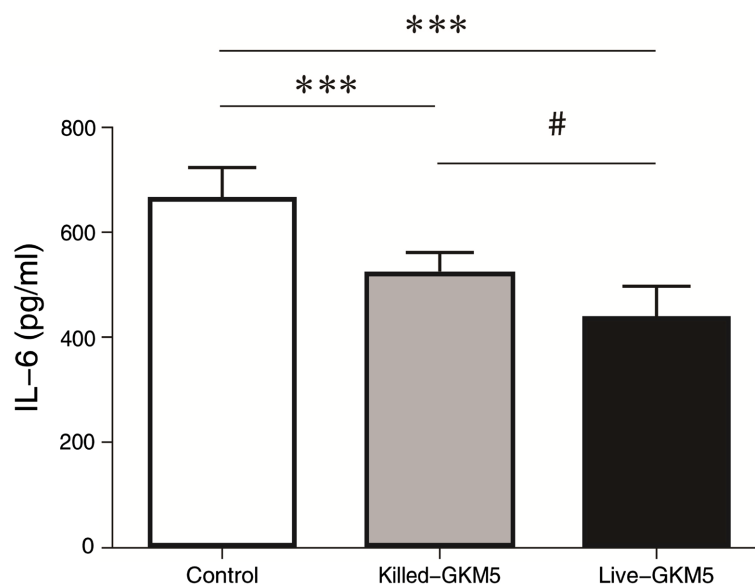


Figure 5. FBG at day 14th

图 5. 第 14 天之空腹血糖值

3.2.2. 促发炎症激素 IL-6

图 6 为喂食 14 天后的 STZ 小鼠之血清中 IL-6 浓度。结果发现不论给予肠膜明串珠菌 GKM5 之死菌 (Killed-GKM5) 或是活菌 (Live-GKM5) 皆可有效改善血中发炎因子 IL-6 含量。因 IL-6 和人体葡萄糖代谢息息相关, 菌株 GKM5 在降低糖尿病高风险族群的血清中 IL-6 浓度可间接说明菌株 GKM5 具减缓高血糖的风险外, 其对改善糖尿病所引起之炎症亦有所帮助。



与对照组相比, 具显著差异者以 * $p < 0.05$ 表示。# $p < 0.05$ 表示活菌与死菌相比。

Figure 6. After 14 days of gavage, the serum IL-6 level in ICR mice

图 6. 管喂 14 天后, ICR 小鼠之血中发炎因子 IL-6 含量

4. 讨论

在试验第一部分针对健康小鼠, 给予肠膜明串珠菌 GKM5 之活菌观察其口服葡萄糖耐受性试验之 120 分钟血糖曲线下面积, 结果发现实验组的 120 分钟血糖曲线下面积(area under curve, AUC 120 min)明显地低于水对照组, 显示肠膜明串珠菌 GKM5 的摄取可改善 ICR 小鼠的葡萄糖耐受性, 有助于改善葡萄糖敏感性并降低胰岛素抗阻(图 2)。此结果在其他喂食肠膜明串珠菌 GKM5 之动物试验中也有类似之结果[17] [18]。除此之外有其他研究显示利用肠膜明串珠菌作为发酵蔬菜产品可以减少 50%的盐用量, 相较一般的产品更具有保健潜力[19]。由此可推论健康成年人在日常补充肠膜明串珠菌 GKM5 可以降低罹患糖尿病之风险。

试验第二部分使用糖尿病小鼠评估肠膜明串珠菌 GKM5 摄取对糖尿病高风险族群的血糖管理, 从结果中发现不论摄取活菌(Live-GKM5)及死菌(Killed-GKM5)皆能在摄取十四天后改善糖尿病空腹血糖值(图 5)及发炎因子 IL-6 含量(图 6)。其机转可能与肠膜明串珠菌 GKM5 在肠道中发酵并会大量生产出丁酸(butanoic acid)有关。研究指出肠黏膜吸收丁酸后会刺激胰岛素分泌并减缓肝脏代谢胰岛素的速率, 藉此帮助改善血糖症状[20]。摄取肠膜明串珠菌 GKM5 可以抑制脂肪细胞分泌发炎因子 IL-6, 而相关研究也指出发炎因子 IL-6 又与许多慢性疾病及癌症有密切之关系[21], 因此 GKM5 对于改善糖尿病患之并发症症状有相当之潜力。

综合上述结果, 摄取肠膜明串珠菌 GKM5, 不论是做为健康人降低罹患糖尿病之预防医学之用, 或是对于帮助糖尿病患改善其血糖异常并同时减缓其发炎症状皆有明显之效果。因此, 肠膜明串珠菌 GKM5 极具开发成降血糖功效之保健食品、医药品的潜力。

参考文献

- [1] Atkinson, M.A. and Eisenbarth, G.S. (2001) Type 1 Diabetes: New Perspectives on Disease Pathogenesis and Treatment. *The Lancet*, **358**, 221-229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05415-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05415-0)
- [2] Asif, M. (2014) The Prevention and Control the Type-2 Diabetes by Changing Lifestyle and Dietary Pattern. *Journal of Education and Health Promotion*, **3**, Article No. 1. <https://doi.org/10.4103/2277-9531.127541>
- [3] Lin, S.W., Shu, J.R., Chang, W.T., Wang, C.S., Zhao, C., Chen, Y.L., Hsu, C.L. and Chen, C.C. (2017) Effect of *Lactobacillus plantarum* GKM3 on Obesity in High-Fat Diet-Induced Rats. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, **6**, 85-95. <https://doi.org/10.12677/HJFNS.2017.62009>
- [4] Hou, Y.H., Lin, S.W., Zhao, C., Lu, H.C., Chen, Y.L., Lin, W.H. and Chen, C.C. (2019) Effect of Bifidobacteriumlactis GKK2 on OVA-Induced Asthmatic Mice. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, **9**, 70-80. <https://doi.org/10.12677/HJBM.2019.92011>
- [5] Shih, Y.T., Lin, S.W., Wang, C.S., Chen, Y.L., Lin, W.H., Tsai, P.C. and Chen, C.C. (2019) Effect of Probiotic *Lactobacillus plantarum* GKM3 on OVA-Induced Asthma in Mice. *Journal of Testing and Quality Assurance*, **8**, 58-66.
- [6] Lin, C.W., Tsai, Y.S., Lin, S.W., Wu, W.S., Chen, Y.L. and Chen, C.C. (2022) Evaluation of the Effectiveness of 13 Complex Probiotics in Regulating Allergies. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, **12**, 85-96. <https://doi.org/10.12677/HJBM.2022.122011>
- [7] Lin, S.W., Chen, Y.L., Hsu, S.C., Lin, X.Z. and Chen, C.C. (2017) The Safety of Probiotics for Patient with Cirrhosis-Related Portal Hypertension: Clinical Studies. *Journal of Testing and Quality Assurance*, **6**, 1-7.
- [8] Tsai, Y.S., Lin, S.W., Chen, Y.L. and Chen, C.C. (2020) Effect of Probiotics *Lactobacillus paracasei* GKS6, *L. plantarum* GKM3, and *L. rhamnosus* GKLC1 on Alleviating Alcohol-Induced Alcoholic Liver Disease in a Mouse Model. *Nutrition Research and Practice*, **14**, 299-308. <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.4.299>
- [9] Lin, S.W., Wang, C.S., Chiu, C.H., Lee, C.W., Zhao, C., Chen, Y.L. and Chen, C.C. (2021) A Screen for a Novel Psychobiotic Strain Modulating Monoamine Neurotransmitter. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, **11**, 1-7. <https://doi.org/10.12677/HJBM.2021.111001>
- [10] Chen, Y.P., Lin, S.W., Chen, Y.L., Chiu, C.H. and Chen, C.C. (2021) A Novel Psychobiotic-*Levilactobacillus* (*Lactobacillus*) *Brevis* GKJOY Capable of Modulating Monoamine Neurotransmitter. *Journal of Testing and Quality Assurance*, **10**, 92-98.

- [11] Shih, Y.T., Lin, S.W., Chiu, C.H., Chen, Y.L., Chen, C.C. (2021) Anti-Depression and Anti-Inflammation Effects of the Probiotic *Limosilactobacillus fermentum* GKF3 in Mice with Restraint Stress. *Journal of Testing and Quality Assurance*, **10**, 145-151.
- [12] Wang, C.S., Lin, S.W., Zhao, C., Chen, Y.L., Tsai, P.C. and Chen, C.C. (2019) Hypoglycemic Effect of *Lactobacillus paracasei* GKS6. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, **8**, 9-16. <https://doi.org/10.12677/HJFNS.2019.81002>
- [13] Hsieh, P.S., Ho, H.H., Hsieh, S.H., Kuo, Y.W., Tseng, H.Y., Kao, H.F. and Wang, J.Y. (2020) *Lactobacillus salivarius* AP-32 and *Lactobacillus reuteri* GL-104 Decrease Glycemic Levels and Attenuate Diabetes-Mediated Liver and Kidney Injury in db/db Mice. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **8**, e001028. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001028>
- [14] Wang, C.H., Yen, H.R., Lu, W.L., Ho, H.H., Lin, W.Y., Kuo, Y.W., Huang, Y.Y., Tsai, S.Y. and Lin, H.C. (2022) Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 754401. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.754401>
- [15] 李文斌, 宋敏丽, 高荣琨. 肠膜明串珠菌的研究和应用进展[J]. 食品工程, 2006(4): 3-4+11. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-6044.2006.04.001>
- [16] He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y., Chen, L., Zhao, Y., Bai, L., Hao, X., Li, X., Zhang, S. and Zhu, L. (2020) Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
- [17] Castro-Rodríguez, D.C., Reyes-Castro, L.A., Vega, C.C., Rodríguez-González, G.L., Yáñez-Fernández, J. and Zambrano, E. (2020) *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *Mesenteroides* SD23 Prevents Metabolic Dysfunction Associated with High-Fat Diet-Induced Obesity in Male Mice. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **12**, 505-516. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09556-3>
- [18] Choi, S.Y., Ryu, S.H., Park, J.I., Jeong, E.S., Park, J.H., Ham, S.H., Jeon, H.Y., Kim, J.Y., Kyeong, I.G., Kim, D.G., Shin, J.Y. and Choi, Y.K. (2017) Anti-Obesity Effect of Robusta Fermented with *Leuconostoc mesenteroides* in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 3761-3767. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4990>
- [19] Johanningsmeier, S., McFeeters, R.F., Fleming, H.P. and Thompson, R.L. (2007) Effects of *Leuconostoc mesenteroides* Starter Culture on Fermentation of Cabbage with Reduced Salt Concentrations. *Journal of Food Science*, **72**, M166-M172. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00372.x>
- [20] Duckworth, W.C., Bennett, R.G. and Hamel, F.G. (1998) Insulin Degradation: Progress and Potential. *Endocrine Reviews*, **19**, 608-624. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0349>
- [21] Yang, J.J., Rahim, A.R., Yang, A.J., Chuang, T.H. and Huang, C.M. (2020) Production of Electricity and Reduction of High-Fat Diet-Induced IL-6 by Glucose Fermentation of *Leuconostoc mesenteroides*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **533**, 651-656. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.105>