Un zoo de yeux

This manuscript (<u>permalink</u>) was automatically generated from <u>laurentperrinet/2023-02-01 un-zoo-de-yeux@82286d5</u> on January 6, 2023.

Authors

• Laurent U Perrinet

© 0000-0002-9536-010X · ♥ laurentperrinet · ▶ laurentperrinet

Institut de Neurosciences de la Timone, CNRS / Aix-Marseille Université · Funded by This research was funded by the European Union ERA-NET CHIST-ERA 2018 research and innovation program under grant number ANR-19-CHR3-0008-03 "APROVIS3D", ANR grant number ANR-20-CE23-0021 "AgileNeuroBot", as well as from Initiative d'Excellence d'Aix-Marseille Université—A*MIDEX grant number AMX-21-RID-025 "Polychronies".

Résumé

Pour la plupart d'entre nous, le monde visible qui nous entoure est facilement et immédiatement accessible par nos yeux et le système visuel qui nous permet de traiter ces informations. Or, les problèmes liés à la vision sont courants, qu'il s'agisse d'une hypermétropie ou d'une myopie, qui se corrigent avec des lunettes. Mais des problèmes plus graves peuvent exister, comme les pathologies rétiniennes qui peuvent être liées à l'âge ou à des facteurs génétiques. Il s'agit de conditions graves qui peuvent entraîner des handicaps sévères. Mais en fait, comment fonctionnent les yeux, et quelle est l'origine de ces problèmes potentiels ? Que peut-on apprendre de la diversité des yeux que l'on observe dans le monde vivant ? Peut-on remonter à la source de leur évolution pour connaître Comment les yeux ont-ils été inventés ?

L'œil humain

L'œil humain constitue est l'organe de la vue, et l'on peut être étonné devant l'ingéniosité des mécanismes qui sont mises en œuvre dans cette spère de deux centimètres de diamètre. Commençons par quelques caractéristiques de la vision qui nous semblent si naturelles mais qui ferait palir de jalousie n'importe quel constructeur de caméra artificielle. En effet, notre vision nous permet de capter à haute définition, en couleur et en relief. L'œil est capable de fonctionner aussi bien en plein soleil que sous la lumière d'une pleine lune, il peut s'adapter à de nombreuses conditions de visibilité. L'ensemble a un coût métabolique relativement faible.

La partie visible du système visuel qui permet ces prouesses sont les yeux. On voit ainsi, protégé par des paupières, le globe oculaire, qui laisse apparaître une pupille autour de laquelle se dessine l'iris. L'œil a une forme sphérique, qui lui permet de faire des mouvements de rotation rapide et qui permettent d'orienter le regard vers les points d'intérets ou de suivre des objets en mouvement. Vue en coupe, l'œil se compose, sur sa face externe d'une surface bombé, la cornée qui reçoit la lumière. Celle-ci traverse alors le cristallin qui agit à la façon d'une lentille pour concentrer les rayons lumineux sur le fond de l'œil. Sur ce fond se situe un tissu qui constitue l'organe sensible de notre œil, la rétine.

La rétine joue un rôle central dans cette efficacité. En effet, ce tissu contient de nombreux neurones sensibles à la lumière, ainsi que des mécanismes qui permet de transformer cette information pour la transmettre à notre cerveau, on compte ainsi environ 1 million de photos récepteurs, ainsi qu'environ 10 millions d'autres neurones qui permettent ce traitement. Les photorécepteurs permettent de transformer l'énergie électromagnétique portée par les photons grâce a une cascade de réactions électrochimiques, et peut produire une activité neuronale. En particulier, les cellules ganglionnaire se chargent de collecter cette information pour la transmettre au cerveau. La sortie de ces neurones se regroupent ainsi pour former le nerf optique qui va relier la rétine au reste du cerveau.



Mais nos yeux ne se résume pas à ça! Autour du globe, oculaire, un incroyable effet Sina, réseau de mécanisme coexister pour permettre à l'œil de bouger, mais aussi que sa surface soit humidifier par les larmes, ou simplement pour que nos paupières puisse effectuer un clin d'œil. Globalement, ce système semble formé une mécanique parfaite semblable à une horloge. Il est couramment utilisé par certaines personnes pour c'est pour Poucet l'argument de l'existence d'un grand horloger, ou alors d'un dessin intelligent pour l'élaboration de nos yeux : « comment est-ce que c'est Laura ? Cela aurait pu être possible autrement ? »

Face a cette argumentaire, il n'est pas aisé de répondre... Notamment comment expliquer la diversité des formes des yeux dans la nature. Entre le bisou vertical, Lucia, celui horizontal du manteau ou la pupille bien ronde des humains. En poussant la curiosité encore plus loin, on se rend compte de la diversité de la forme, des yeux dans le monde animal, et nous allons voir que des animaux peuvent utiliser des mécanismes particulièrement ingénieux. D'un côté ceci pour en être utilisé dans des applications futures technologique. Mais surtout, il ne pourra mettront de répondre de mieux comprendre notre propre vision et ainsi de répondre à la question « qui a inventé l'œil ? »

La pupille.

Commençons notre exploration de la diversité des yeux, bandés, focalise sur sa partie la plus visible, la pupille, comme nous l'avons vu, la femme, la publier, et la partie du claviculaire qui permet de faire passer la lumière et qui contient la cornée et le cristallin qui permet de focaliser image sur la rétine. Commençons notre exploration, par notre voisin nous reproche, le chat domestique, et on est tout de suite frappé par la pupille allongé dans la verticale de nos amis félin. En fonction de la luminosité, la pupille des Xara va passer d'une forme tout à fait ronde dans l'obscurité pour graduellement ce contracter et former la forme caractéristique. Un bisou des pupilles de chat. on observe un mécanisme similaire chez les humains, mais la contraction est uniforme dans toutes les directions. Et par conséquent la forme Restaurant monde. On pense expliquer que la contraction chez le chat permet de créer une ouverture très allongé dans le sens vertical et que cela permet de former une image, optique sur le fond de la rétine qui privilégiera la résolution dans la dimension horizontal. En effet, les chats sont des prédateurs, et il aurait plus utile de distinguer des différences fines dans cette dimension plutôt qu'une autre.

Plus étonnant, la pupille chez le mouton, se contracte suivant un axe horizontal. De la même façon, on explique que cette évolution est dur au fait que les moutons sont plus généralement tes bras et qu'une telle configuration leur permet de porter leurs intentions sur un plus large champ de vision. C'est donc la pression de la sélection naturelle qui a conduit la pupille de ces deux espèce, a évolué de façon différente.

D'autres animaux présente des formes de pipi encore plus surprenant c'est le cas de la sèche qui présente une pupille caractéristique de forme allongée et qui ondule suivants plusieurs plis. La forme de cette pupille est unique. Le règne animal est énorme, temps, rester un mystère à notre grand mystère, lié au sèche et le fait Que ses animaux peuvent changer la couleur de la peau à des fins de communication ou de camouflage, mais que ceci ne possède pas de fautes récepteurs sensibles à des couleurs différentes comme chez les humains par exemple. C'est un paradoxe car il est impossible d'imaginer que l'on puisse produire une réaction de camouflage, si on ne peut pas voir la couleur ou la texture de l'objet sur lequel dans ce cas. En fait il semble que ces deux ministères soir Hellier est une hypothèse fascinante propose que la forme de la pupille Ede à percevoir les couleurs. En effet, à la manière dont les couleurs sont décomposé par un arc-en-ciel, un œil, réfléchis différentes couleurs, de façon légèrement différente. La forme biscornu de la pupille de la sèche permettrait ainsi de créer des formes différentes pour différentes couleurs, et leur cerveau pourrait extraire cette information pour voir les couleurs sans utiliser des photos récepteurs qui sont sensibles. Cette hypothèse reste à confirmer, mais elle est Istres bien, les trésors de ingéniosité que c'est système semble développer pour arriver à leurs fins. N'oublions pas qu'en biologie, tout peut seulement être décrit à la lumière de la sélection naturelle, et que ce sont des millions de générations de croisement entre des millions et des milliards d'individus qui ont permis de favoriser ce trait, et ainsi la survie de ces espèces.

D'autres facettes des yeux

Les yeux chez les humains, chat et moto possède donc beaucoup de.com hein, mais aussi une grande variété sur les formes qu'ils peuvent prendre. Il semble donc avoir évolué sur des trajectoires

différentes et un dépendante, mais probablement à partir d'un ancêtre commun. Sinon, remonte encore plus dans une autre branche de l'arbre de l'évolution, alors on trouve une autre forme deux yeux , qui est radicalement différente. Au lieu de concentrer, une image sur la rétine, grâce a la pupille, ses yeux sont composé est décuplé, donc ce mécanisme senti six tifs en les Accolans les uns aux autres.

L'exemple le plus caractéristique de sept heures, forme d'œil composé et celui de la mouche. Les yeux d'une bouche commune comporte environ 10 000 facettes. Chacun qui sont accolé suivant une grille hexagonal régulière. Ses yeux permettent un champ de vue panoramique de l'ensemble de l'environnement qui entour la mouche. Chacune des facettes se compose d'une lentille et de quelques photos récepteurs, et l'ensemble permet aux mouches des prodiges de voltige, et notamment d'atteindre des accélérations, lignes des avions de chasse encore plus extraordinaire, ce système pèse moins d'un gramme et consomme très peu d'énergie. Il serait bien utile de mieux comprendre ce système, pour guider des robots aériens du futur!

Ses yeux dérive sûrement d'un ancêtre commun. Si l'on remonte encore l'arbre phylogénétique, on peut trouver le système le plus rudimentaire dans certains micro-organismes qui possède un mécanisme photo tactique. Ce mécanisme est l'association simple d'ascenseur photosensible, d'un positionnement excentré dans l'organisme qui définit une direction et enfin de Cécile, moteur qui permet de déplacer cet organisme. Suivant que cette organisme cherche à être guider vers une source de lumière, par exemple, car elle est plus probable de concentrer des sources d'alimentation, ou qu'elle cherche à l'éviter, alors un simple mécanisme entre les cellules sensibles et les cellules motrices vont pouvoir Implanter ce mécanisme d'orientation.

De plus étrange, on peut noter la forme du système visuel de la coquille Saint-Jacques. Si vous observer la coquille de cette animal, vous noterez les différents trous sur le bord de l'ouverture. C'est 21 trous représente des ouvertures par lequel peuvent passer 21 différents yeux indépendants, qui permettent à ce mollusque de bouger ses yeux de façon indépendante ainsi et donc d'explorer son environnement lumineux immédiat. Encore plus surprenant, ses yeux peuvent capter jusqu'à 14 couleurs différentes, leur donnant une sensibilité décuplé.

Dans notre exploration, il semble que les yeux et évoluer dans l'arbre de la vie, sûrement à partir de l'enceinte Romain, et que la diversité du zoo des yeux que l'on puisse observer découle de différentes branchement de cette évolution. Or des études récentes semble suggérer que les yeux Ont sûrement été inventé plusieurs fois. En effet, certaines morphologie semble si différente qu'elle semble ne pas avoir d'ancêtre commun. C'est notamment vrai pour différentes formes de globe oculaire, mais aussi pour différencier la diversité que l'on observe les espèces vivantes... Cela semble une hypothèse difficile à accepter, car nous sommes habitués, à toujours mettre l'humain en haut de cette hiérarchie. Mais nous avons aussi vu que les yeux découle de la nécessité de la fonction, dans la lumière de la pression opérés par la sélection naturelle,, et donc qui n'existe pas de nécessité, est-ce Quilier un ancêtre commun à tous les yeux dans le monde vivant

De l'imitation à la compréhension.

Ainsi, Andelu, les gens humains de la seule source d'inspiration comme système parfait ultime, on a pu voir l'émergence récemment de nouvelles technologies qui pourrait révolutionner notre façon de comprendre la vision. Un exemple exotique est le comportement d'une araignée du désert qui utilise la polarisation de la lumière pour s'orienter. en effet, la lumière à la propriété d'avoir une énergie, mais aussi une polarisation, que nous utilisions par exemple dans les lunettes des cinéma 3D, pour permettre de montrer à chaque feuille une image différente et ainsi de redonner une impression de binoclard IT. Cette propriété est utilisé dans les filtre polarisant, qui permettent d'éliminer des rayons dominer, qui sont plus nettement polarisé, comme par exemple, quand ils se réfléchissent sur une

vitre. Un phénomène remarquable, et le fait que la lumière qui nous parvient du soleil, et modifier différentielle ment dans le ciel de telle façon à ce que la polarisation autour du soleil Dessine une forme caractéristique. On croit penser que ces araignées ont la capacité de détecter cette forme grâce a des capteurs sensible à la polarité et qui leur permettent de deviner la position du soleil, même quand celui-ci n'est pas directement visible par exemple à cause des nuages. L'équipe de Stéphane Viollet à Marseille a récemment développer, un robot hexa POD qui utilise cette propriété. En utilisant la lumière polarisée, leur système est capable de détecter avec une grande précision, la position du soleil dans le ciel dans toutes les conditions météorologiques. À leur un système de navigation sont très dépendant de système, c'est militaire, comme le GPS. Mais que ceci peuvent être défaillante. Sous certaines conditions, sept nouvelles technologies pourrait se révéler comme un complément essentiel au système de navigation, des futures, des voitures du futur.

Une autre avancée relativement récente et le développement de nouvelles caméras basé sur le fonctionnement de la rétine. C'est nouvelle caméra, appeler, caméra en silicone, se base sur deux observations : tout d'abord que les informations sont passés de façon indépendante par les neurones de sortie de la rétine, mais aussi que cette information ne comporte pas une information sur la l'imminence de ses pixels, mais seulement sur les changements de luminance. Ce dernier point est essentiel car il me permet de réduire énormément l'information qui est passé : ainsi une image statique ne produira aucune sortie. De façon encore plus intéressante, l'utilisation. De ces cas, la caméra induit un changement de paradigme. À la différence d'une caméra classique, qui va traiter des images matriciel de façon séquentielle par exemple à 30 images par seconde, ce type de caméra envoie des informations de façon continue, de type événementiel. D'une part, l'information temporelle est beaucoup plus finement, représenté, mais surtout ce ne sont que les zones intéressantes, c'est-à-dire celles qui ont changé, comme les bords des objets, qui seront représentés. Cette nouvelle, ce nouveau type de représentation implique un changement de paradigme radical, dans la façon de construire les algorithmes de traitement de l'image. Ce changement de paradigme est ta compagnie, par une révolution dans la façon de construire des puces électroniques. En effet de nouvelles technologies inspiré par le fonctionnement du cerveau et appeler un Jean Harry Laurent Marfisi construit des puces dans lequel le calcul est paralysé à l'extrême. Ceci vient en contraste avec les plus traditionnels dont le rôle est de traiter, sur un nombre limité de processeur, l'information la plus rapidement possible. L'utilisation de processeur massivement par Elise.

L'utilisation de ses processeur massivement parallèle est particulièrement bien adapté à sa caméra avant silicone, notamment par rapport aux caméras classique, utilisant des CPU ou des GPU. Un caractère novateur de ses technologies et du futur, et le fait qu'ils utilisent beaucoup moins d'énergie. C'est un point essentiel, pour ce système, qui vise à être embarqué sur des véhicules autonomes ou des systèmes embarqués et à se démultiplier sur différents systèmes, et répondre aux exigences de consommation, d'énergie, de ses systèmes embarqués, mais aussi à celui lié à la transition écologique.

Que nous apporte cette compréhension?

en explorant la diversité des mots des yeux dans le monde vivant. Nous avons opérés un chassécroisé entre connaissances fondamentales et appliquées sur le système visuel. L'anatomie des yeux que nous avons Explore de montre que le système reste adapter mon répertoire comportemental auquel il doit répond. Nous avons vu que certaines technologie Pavel exploiter ses contraintes au lieu de simplement utiliser le modèle de caméra développer autour de l'appareil photo. Cette démarche as inscrit dans une perceptive de recherche autour d'une compréhension de la vision comme un système actif. On peut citer par exemple l'étude de Airbus ou les observateurs devait regarder une peinture représentant une personne rentrant dans un salon après une longue absence. Cette étude a montré ainsi que le contexte permet de changer la façon dont les mouvements des yeux sont effectués sur le monde et montre ainsi que nous sommes des observateurs actifs que nous ne pouvait pas considérer la vision comme un simple. Tu Dio passif qui transforme une information en un cinéma intérieur.

This manuscript is a template (aka "rootstock") for <u>Manubot</u>, a tool for writing scholarly manuscripts. Use this template as a starting point for your manuscript.

The rest of this document is a full list of formatting elements/features supported by Manubot. Compare the input (.md files in the /content directory) to the output you see below.

Basic formatting

Bold text

Semi-bold text

Centered text

Right-aligned text

Italic text

Combined italics and bold

Strikethrough

- 1. Ordered list item
- 2. Ordered list item
 - a. Sub-item
 - b. Sub-item
 - i. Sub-sub-item
- 3. Ordered list item
 - a. Sub-item
- List item
- List item
- List item

subscript: H₂O is a liquid

superscript: 2¹⁰ is 1024.

unicode superscripts⁰¹²³⁴⁵⁶⁷⁸⁹

unicode subscripts₀₁₂₃₄₅₆₇₈₉

A long paragraph of text. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquip ex ea commodo consequat. Duis aute irure dolor in reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint occaecat cupidatat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum.

Putting each sentence on its own line has numerous benefits with regard to <u>editing</u> and <u>version</u> <u>control</u>.

Line break without starting a new paragraph by putting two spaces at end of line.

Document organization

Document section headings:

Heading 1

Heading 2

Heading 3

Heading 4

Heading 5

Heading 6



Horizontal rule:

Heading 1's are recommended to be reserved for the title of the manuscript.

Heading 2's are recommended for broad sections such as Abstract, Methods, Conclusion, etc.

Heading 3's and Heading 4's are recommended for sub-sections.

Links

Bare URL link: https://manubot.org

<u>Long link with lots of words and stuff and junk and bleep and blah and stuff and other stuff and more stuff yeah</u>

Link with text

Link with hover text

Link by reference

Citations

Citation by DOI [1].

Citation by PubMed Central ID [2].

Citation by PubMed ID [3].

Citation by Wikidata ID [4].

Citation by ISBN [5].

Citation by URL [6].

Citation by alias [7].

Multiple citations can be put inside the same set of brackets [1,5,7]. Manubot plugins provide easier, more convenient visualization of and navigation between citations [2,3,7,8].

Citation tags (i.e. aliases) can be defined in their own paragraphs using Markdown's reference link syntax:

Referencing figures, tables, equations

Figure 1

Figure 2

```
Figure 3

Figure 4

Table 1

Equation 1

Equation 2
```

Quotes and code

Quoted text

Quoted block of text

Two roads diverged in a wood, and I—I took the one less traveled by, And that has made all the difference.

Code in the middle of normal text, aka inline code.

Code block with Python syntax highlighting:

```
from manubot.cite.doi import expand_short_doi

def test_expand_short_doi():
    doi = expand_short_doi("10/c3bp")
    # a string too long to fit within page:
    assert doi == "10.25313/2524-2695-2018-3-vliyanie-enhansera-copia-i-
        insulyatora-gypsy-na-sintez-ernk-modifikatsii-hromatina-i-
        svyazyvanie-insulyatornyh-belkov-vtransfetsirovannyh-geneticheskih-
        konstruktsiyah"
```

Code block with no syntax highlighting:

```
Exporting HTML manuscript
Exporting DOCX manuscript
Exporting PDF manuscript
```

Figures



Figure 1: A square image at actual size and with a bottom caption. Loaded from the latest version of image on GitHub.



Figure 2: An image too wide to fit within page at full size. Loaded from a specific (hashed) version of the image on GitHub.



Figure 3: A tall image with a specified height. Loaded from a specific (hashed) version of the image on GitHub.



Figure 4: A vector .svg image loaded from GitHub. The parameter sanitize=true is necessary to properly load SVGs hosted via GitHub URLs. White background specified to serve as a backdrop for transparent sections of the image.

Tables

Table 1: A table with a top caption and specified relative column widths.

Bowling Scores	Jane	John	Alice	Bob
Game 1	150	187	210	105
Game 2	98	202	197	102
Game 3	123	180	238	134

Table 2: A table too wide to fit within page.

	Digits 1-33	Digits 34-66	Digits 67-99	Ref.
pi	3.14159265358979323 846264338327950	28841971693993751 0582097494459230	78164062862089986 2803482534211706	piday.org
е	2.71828182845904523 536028747135266	24977572470936999 5957496696762772	40766303535475945 7138217852516642	nasa.gov

Table 3: A table with merged cells using the attributes plugin.

	Colors		
Size	Text Color	Background Color	
big	blue	orange	
small	black	white	

Equations

A LaTeX equation:

$$\int_0^\infty e^{-x^2} dx = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tag{1}$$

An equation too long to fit within page:

$$x = a + b + c + d + e + f + g + h + i + j + k + l + m + n + o + p + q + r + s + t + u + v + w + x + y + z + 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9$$
(2)

Special

▲ WARNING The following features are only supported and intended for .html and .pdf exports. Journals are not likely to support them, and they may not display correctly when converted to other formats such as .docx.

LINK STYLED AS A BUTTON

Adding arbitrary HTML attributes to an element using Pandoc's attribute syntax:

Manubot Manubot Manubot Manubot Manubot. Manubot Manubot Manubot Manubot. Manubot. Manubot Manubot. Manubot. Manubot. Manubot. Manubot.

Adding arbitrary HTML attributes to an element with the Manubot attributes plugin (more flexible than Pandoc's method in terms of which elements you can add attributes to):

Manubot Manubot.

Available background colors for text, images, code, banners, etc:

white lightgrey grey darkgrey black lightred lightyellow lightgreen lightblue lightpurple red orange yellow green blue purple

Using the Font Awesome icon set:



Light Grey Banner
useful for general information - manubot.org

1 Blue Banner

useful for important information - manubot.org

♦ Light Red Banner useful for *warnings* - <u>manubot.org</u>

References

1. Sci-Hub provides access to nearly all scholarly literature

Daniel S Himmelstein, Ariel Rodriguez Romero, Jacob G Levernier, Thomas Anthony Munro, Stephen Reid McLaughlin, Bastian Greshake Tzovaras, Casey S Greene *eLife* (2018-03-01) https://doi.org/ckcj

DOI: 10.7554/elife.32822 · PMID: 29424689 · PMCID: PMC5832410

2. Reproducibility of computational workflows is automated using continuous analysis

Brett K Beaulieu-Jones, Casey S Greene

Nature biotechnology (2017-04) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103790/

DOI: <u>10.1038/nbt.3780</u> · PMID: <u>28288103</u> · PMCID: <u>PMC6103790</u>

3. **Bitcoin for the biological literature.**

Douglas Heaven

Nature (2019-02) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718888

DOI: 10.1038/d41586-019-00447-9 · PMID: 30718888

4. Plan S: Accelerating the transition to full and immediate Open Access to scientific publications

cOAlition S

(2018-09-04) https://www.wikidata.org/wiki/Q56458321

5. **Open access**

Peter Suber

MIT Press (2012)

ISBN: 9780262517638

6. Open collaborative writing with Manubot

Daniel S Himmelstein, Vincent Rubinetti, David R Slochower, Dongbo Hu, Venkat S Malladi, Casey S Greene, Anthony Gitter

Manubot (2020-05-25) https://greenelab.github.io/meta-review/

7. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine

Travers Ching, Daniel S Himmelstein, Brett K Beaulieu-Jones, Alexandr A Kalinin, Brian T Do, Gregory P Way, Enrico Ferrero, Paul-Michael Agapow, Michael Zietz, Michael M Hoffman, ... Casey S Greene

Journal of The Royal Society Interface (2018-04) https://doi.org/gddkhn

DOI: <u>10.1098/rsif.2017.0387</u> · PMID: <u>29618526</u> · PMCID: <u>PMC5938574</u>

8. Open collaborative writing with Manubot

Daniel S Himmelstein, Vincent Rubinetti, David R Slochower, Dongbo Hu, Venkat S Malladi, Casey S Greene, Anthony Gitter

PLOS Computational Biology (2019-06-24) https://doi.org/c7np

DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007128 · PMID: 31233491 · PMCID: PMC6611653