

DĚDIČNÉ NEMOCI LIDÍ

Marie Klumplerová

Z hlediska genetiky je třeba rozlišovat následující pojmy:

- Genetická onemocnění
- Dědičná onemocnění
- Vrozená onemocnění
- Rodinná (familiální) onemocnění

DĚDIČNÁ ONEMOCNĚNÍ

Mendelistická
dědičnost

Nemendelistická
dědičnost

Autosomálně dominantní

Autosomálně recesivní

Gozomálně dominantní

Gozomálně recesivní

Multifaktoriální dědičnost

Mitochondriální dědičnost

Genomový imprinting

Expanse trinukleotidových repeticí (dynamické mutace)

MENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

MENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

- Mendelistická dědičnost = dědičnost znaků sleduje pravidla, která jsou odvozena od Mendlových zákonů
- V rodokmenech lze sledovat typické vzorce dědičnosti
- Monogenní dědičná onemocnění
 - přítomnost/absence onemocnění závisí na genotypu v jednom genu

MENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

- Poškození genu pro
 - Enzym
 - Dědičná metabolická onemocnění
 - Nedostatek produktu, hromadění substrátu, hromadění toxického (pozměněného) produktu
 - Fenylketonurie, hyperfenylalaninémie
 - Strukturní součást buňky
 - Membránové kanály (cystická fibróza), membránové receptory (familiární hypercholesterolemie)
 - Strukturní protein
 - Poškození tkáňových systémů (svalové dystrofie)
 - Srážecí faktor
 - Hemofilie
 - A další

OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man

Aktualizovaná, největší databáze
(převážně) mendelisticky dědičných
onemocnění člověka

OMIA

Online Mendelian Inheritance in
Animals

OMIM Gene Map Statistics

OMIM Morbid Map Scorecard (Updated April 3rd, 2020) :

Total number of phenotypes* for which the molecular basis is known	6,632
Total number of genes with phenotype-causing mutation	4,252
* Phenotypes include (1) single-gene mendelian disorders and traits; (2) susceptibilities to cancer and complex disease (e.g., BRCA1 and familial breast-ovarian cancer susceptibility, 113705.0001 , and CFH and macular degeneration, 134370.0008); (3) variations that lead to abnormal but benign laboratory test values ("nondiseases") and blood groups (e.g., lactate dehydrogenase B deficiency, 150100.0001 and ABO blood group system, 110300.0001); and (4) select somatic cell genetic disease (e.g., GNAS and McCune-Albright syndrome, 139320.0008 and IDH1 and glioblastoma multiforme, 147700.0001 .)	

Distribution of Phenotypes across Genes (Updated April 3rd, 2020) :

Number of genes with 1 phenotype	2,950
Number of genes with 2 phenotypes	788
Number of genes with 3 phenotypes	274
Number of genes with 4+ phenotypes	240

Dissected OMIM Morbid Map Scorecard (Updated April 3rd, 2020) :

Class of phenotype	Phenotype	Gene *
Single gene disorders and traits	5,568	3,871
Susceptibility to complex disease or infection	696	502
"Nondiseases"	148	116
Somatic cell genetic disease	229	129
*Some genes may be counted more than once because mutations in a gene may cause more than one phenotype and the phenotypes may be of different classes (e.g., activating somatic BRAF mutation underlying cancer, 164757.0001 . and germline BRAF mutation in Noonan syndrome, 164757.0022 .)		

MENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

Dle polohy genu rozlišujeme

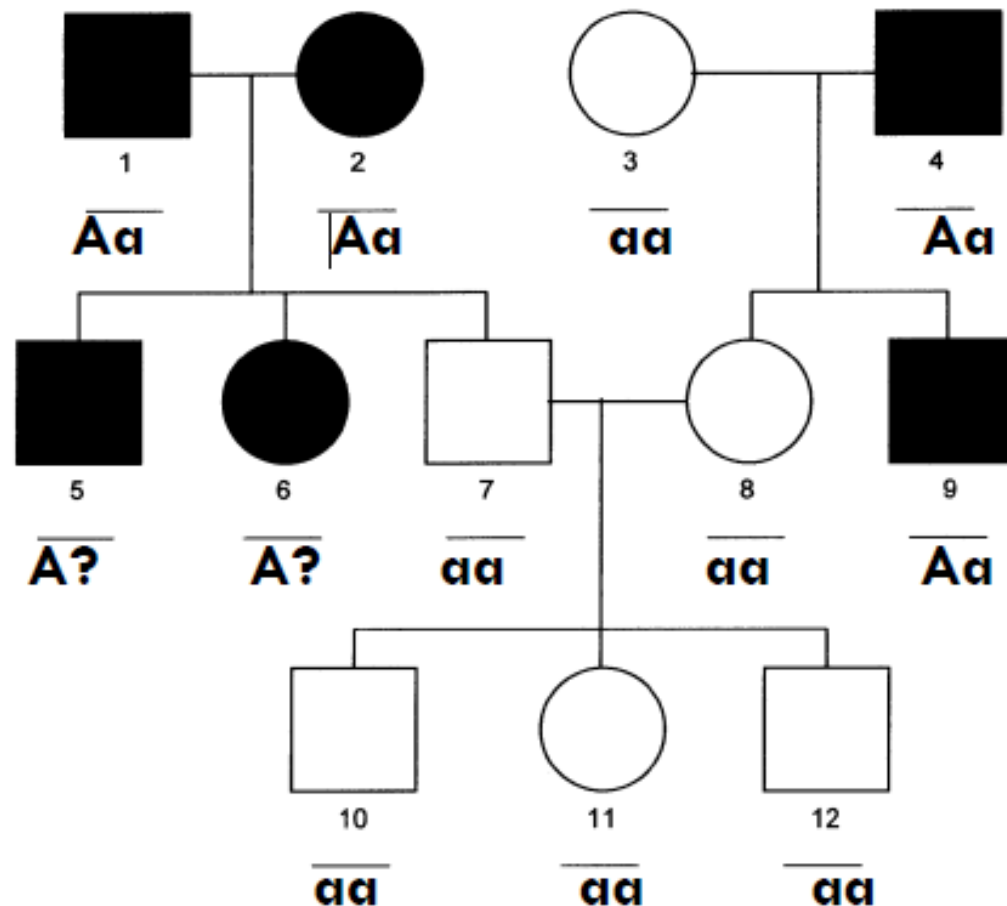
- Autosomální
- Gonosomální
 - X-vázaná dědičnost
 - (Y-vázaná dědičnost)

Dle interakce alel rozlišujeme

- Dominantní
- Recesivní

Autosomálně dominantní dědičnost

- Muži a ženy – stejný výskyt onemocnění.
- Výskyt nemoci v rodokmenu nepřeskakuje generace (pozor - *de novo* mutace).
- Jestliže jeden z potomků má onemocnění, pak alespoň jeden z rodičů je také nemocný.
- Jestliže jsou oba rodiče nemocní a potomci zdraví, pak jsou rodiče heterozygoti.



AA Aa aa


Autosomálně dominantní dědičnost


143890

HYPERCHOLESTEROLEMIA, FAMILIAL, 1; FHCL1

▼ Clinical Features


Individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia develop tendinous xanthomas, corneal arcus, and coronary artery disease; the last usually becomes evident in the fourth or fifth decade.

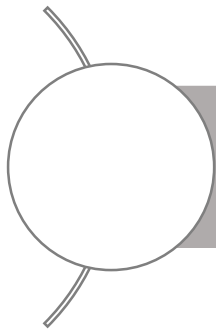
Homozygous individuals have a more severe clinical picture with earlier presentation, usually in the first 2 decades of life ([Hobbs et al., 1992](#)). 

The ranges of serum cholesterol and LDL-cholesterol are, in mg per dl, 250-450 and 200-400 in heterozygotes, greater than 500 and greater than 450 in homozygous affecteds, and 150-250 and 75-175 in homozygous unaffecteds, with some positive correlation with age ([Khachadurian, 1964](#); [Kwiterovich et al., 1974](#)). 

▼ Pathogenesis

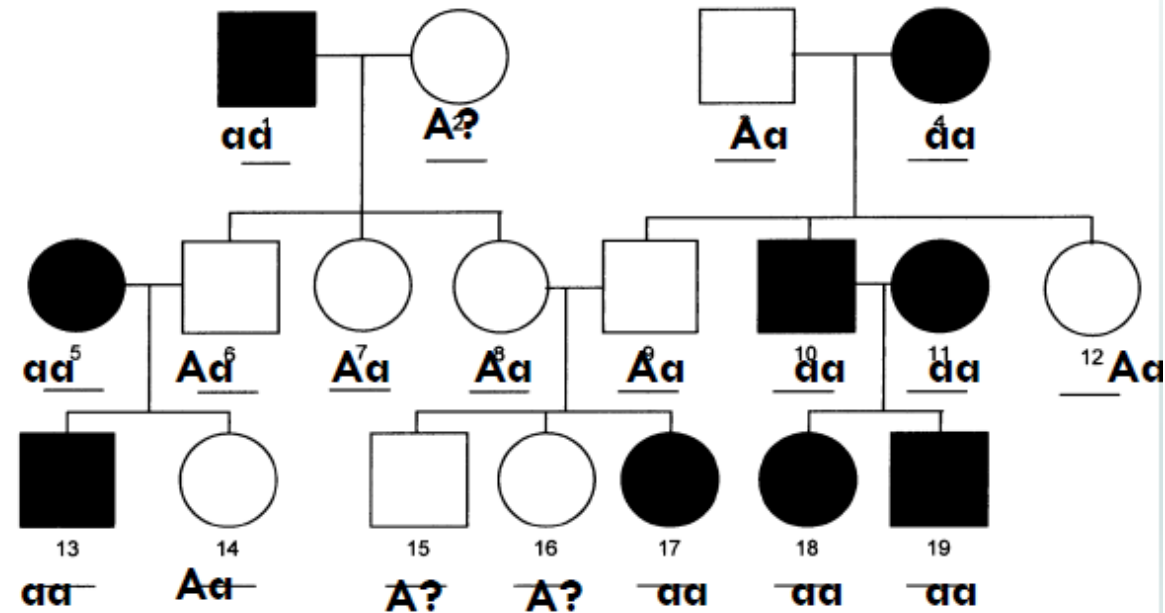
By studies of cultured fibroblasts from homozygotes, [Goldstein and Brown \(1973\)](#) and [Brown and Goldstein \(1974\)](#) showed that the basic defect concerns the cell membrane receptor for LDL.

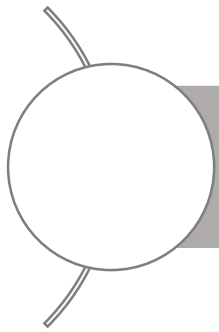
Normally, LDL is bound at the cell membrane and taken into the cell ending up in lysosomes where the protein is degraded and the cholesterol is made available for repression of microsomal enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase, the rate-limiting step in cholesterol synthesis. In familial hypercholesterolemia, there is a binding defect due to a dysfunctional receptor. At the same time, a reciprocal stimulation of cholesterol ester synthesis takes place. [Harders-Spengel et al. \(1982\)](#) presented evidence that the receptor defect is present on liver membranes. 



Autosomálně recesivní dědičnost

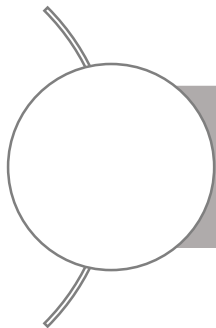
- Muži a ženy – stejný výskyt onemocnění.
- Výskyt nemoci v rodokmenu může přeskokovat generace.
- Jestliže jsou oba rodiče nemocní, potom i všichni jejich potomci budou nemocní.
- Jestliže je potomek nemocný a rodiče zdraví, pak jsou oba rodiče heterozygoti.





Autosomálně recesivní dědičnost

- Recesivní mutace jsou většinou ztrátové – způsobují ztrátu funkce genu
- Ztráta funkce poloviny produktů genu je u heterozygotů kompenzována funkčními produkty dominantní alely (např. u enzymatických poruch vystačí aktivita enzymu produkovaného dominantní alelou k pokrytí potřeb organismu) a nedochází tak k projevům onemocnění.



Autosomálně recesivní dědičnost

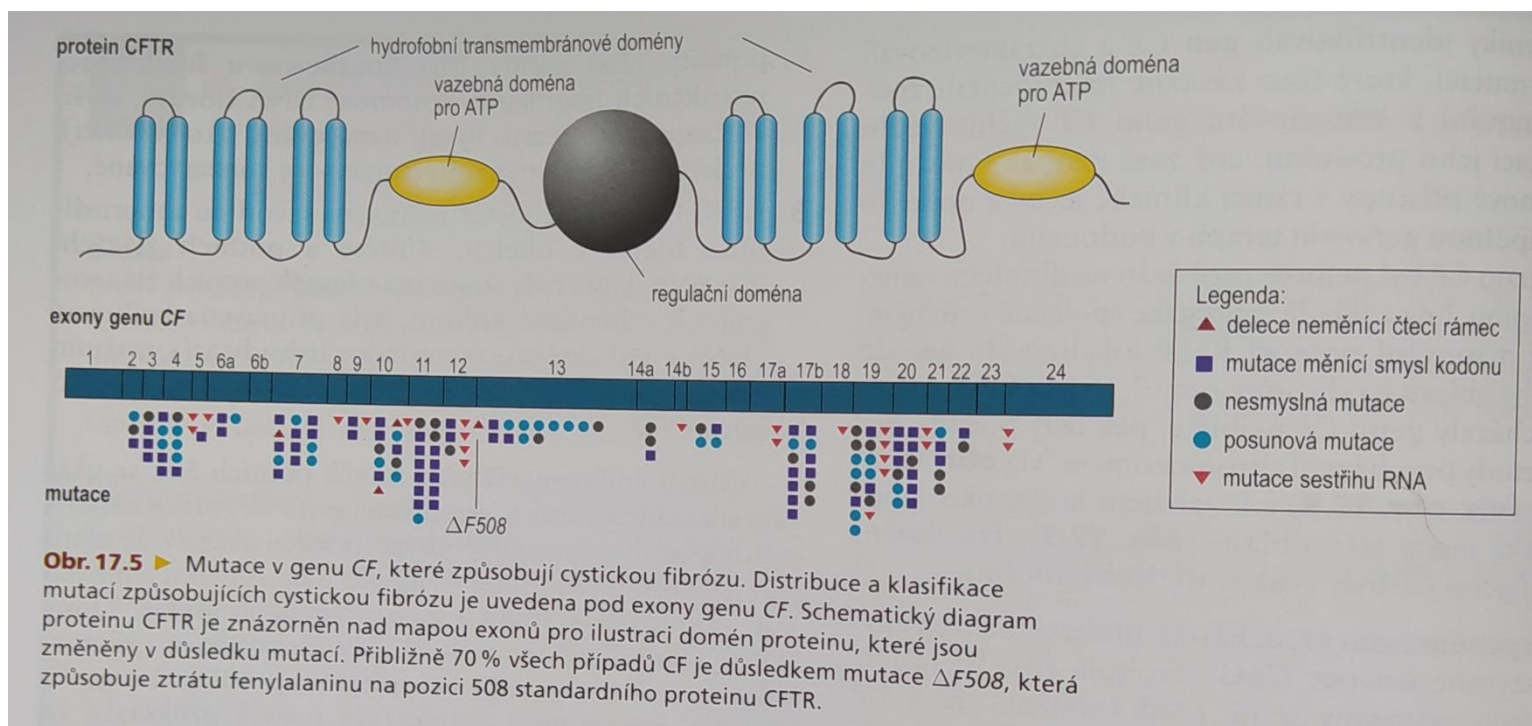
219700

CYSTIC FIBROSIS; CF

Jedno z nejčastějších dědičných onemocnění

▼ Description

Cystic fibrosis (CF) is classically described as a triad of chronic obstructive pulmonary disease, exocrine pancreatic insufficiency, and elevation of sodium and chloride concentration in sweat. Almost all males with CF are infertile due to congenital bilateral absence of the vas deferens. The disorder is associated with decreased longevity (summary by Cutting, 2002).



Gonosomální dědičnost

Dědičnost vázaná na pohlaví (pohlavní chromosomy) = Sex-linked

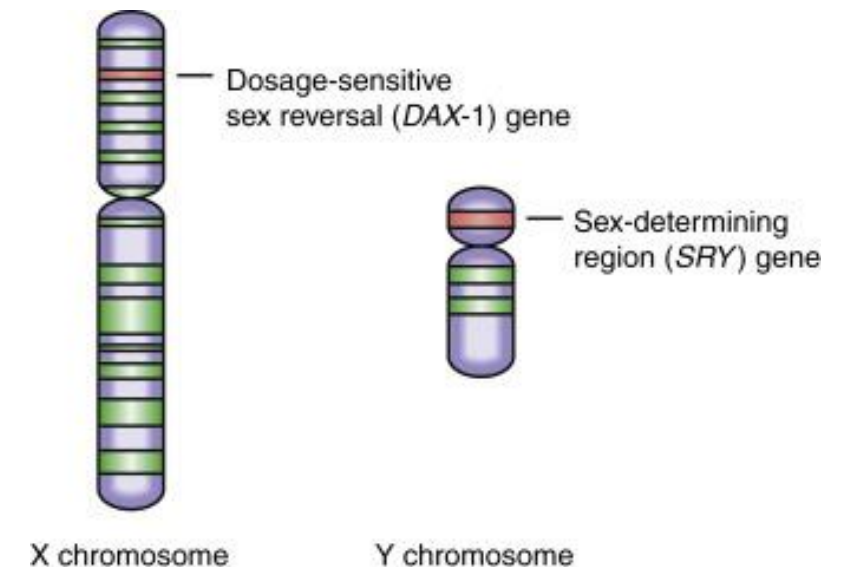
! Odlišovat !

Dědičnost pohlavím podmíněná = Sex limited

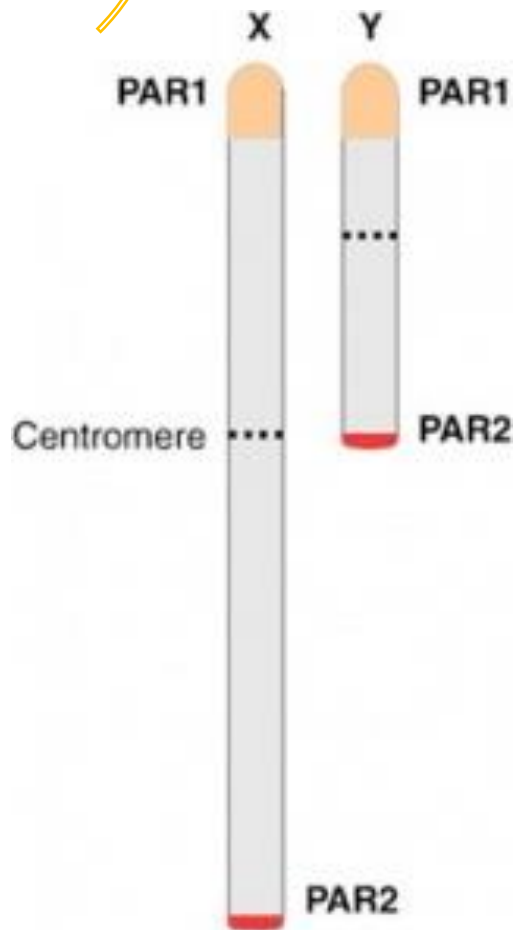
- Kryptorchismus

Dědičnost pohlavím ovlivněná = Sex influenced

- Plešatost



Gonosomální dědičnost



Homologické úseky

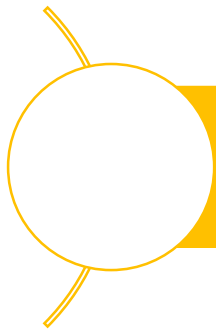
PAR

neúplná vazba na pohlaví

Heterologické úseky

X – vázaná dědičnost

Y – vázaná dědičnost = holandrická



X- vázaná recesivní dědičnost

- Častější výskyt u mužů než u žen:

$X_A X_A$ $X_A X_a$
←————→
zdravá

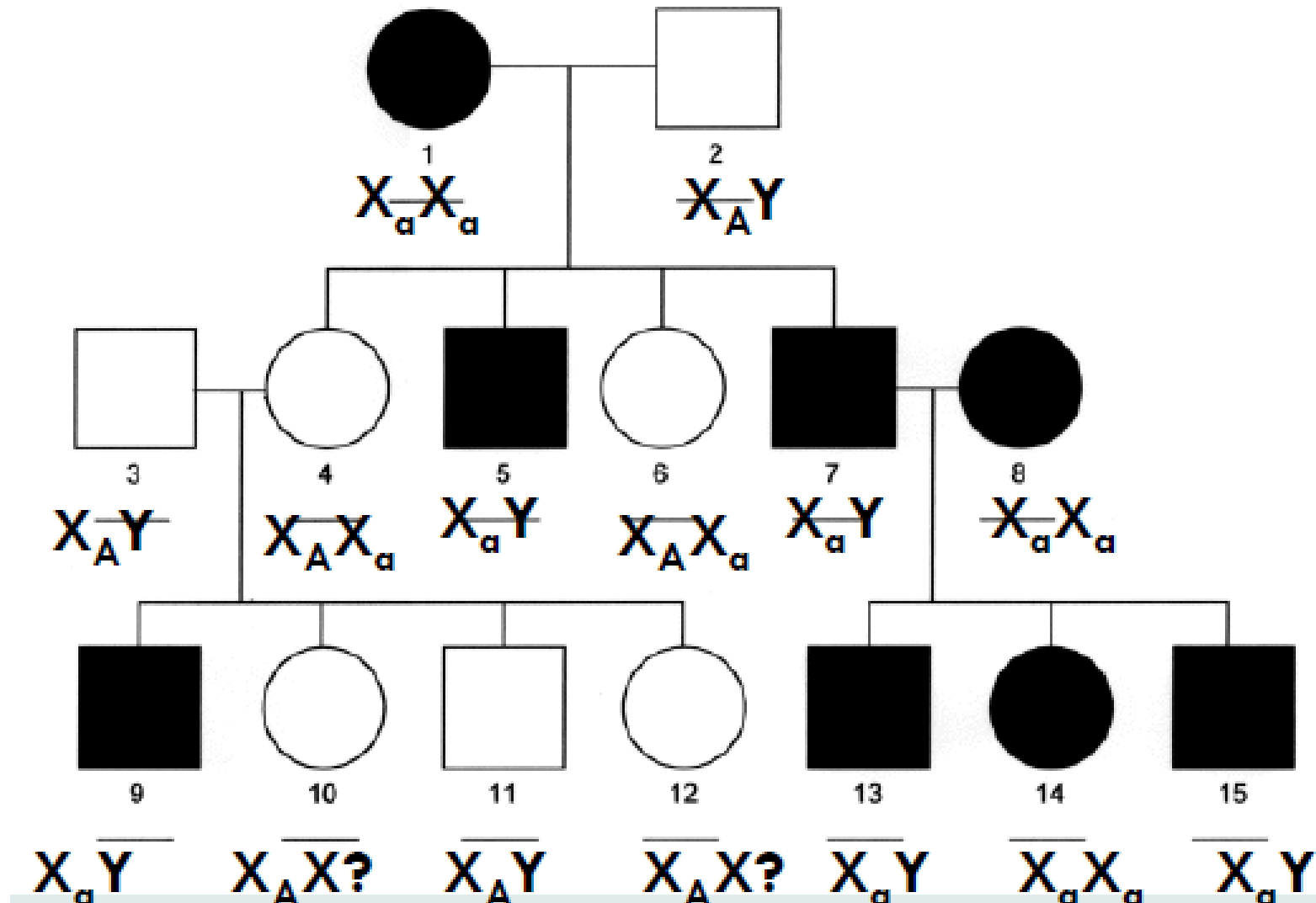
$X_a X_a$
nemocná

$X_A Y$
zdravý

$X_a Y$
nemocný

- Jestliže je matka nemocná, všichni její synové budou nemocní.
- Onemocnění se **nepředává** po otcovské linii (z otce na syna).

X- vázaná recesivní dědičnost



X- vázaná recesivní dědičnost

HEMOPHILIA A; HEMA

Alternative titles; symbols

HEMOPHILIA, CLASSIC

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
Xq28	Hemophilia A	306700	XLR	3	F8	300841

▼ Description

Hemophilia A is an X-linked recessive bleeding disorder caused by a deficiency in the activity of coagulation factor VIII. The disorder is clinically heterogeneous with variable severity, depending on the plasma levels of coagulation factor VIII: mild, with levels 6 to 30% of normal; moderate, with levels 2 to 5% of normal; and severe, with levels less than 1% of normal. Patients with mild hemophilia usually bleed excessively only after trauma or surgery, whereas those with severe hemophilia have an annual average of 20 to 30 episodes of spontaneous or excessive bleeding after minor trauma, particularly into joints and muscles. These symptoms differ substantially from those of bleeding disorders due to platelet defects or von Willebrand disease (193400), in which mucosal bleeding predominates (review by Mannucci and Tuddenham, 2001). [+](#)

▼ Nomenclature

The term 'hemophilia' is used in reference to hemophilia A (factor VIII deficiency); hemophilia B or Christmas disease (factor IX deficiency; 306900) and von Willebrand disease (von Willebrand factor deficiency; 193400). Hemophilia A and B are X-linked recessive disorders; von Willebrand disease has an autosomal dominant, or in some cases, an autosomal recessive mode of inheritance (review by Mannucci and Tuddenham, 2001). [+](#)

MENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

DIAGNOSTIKA

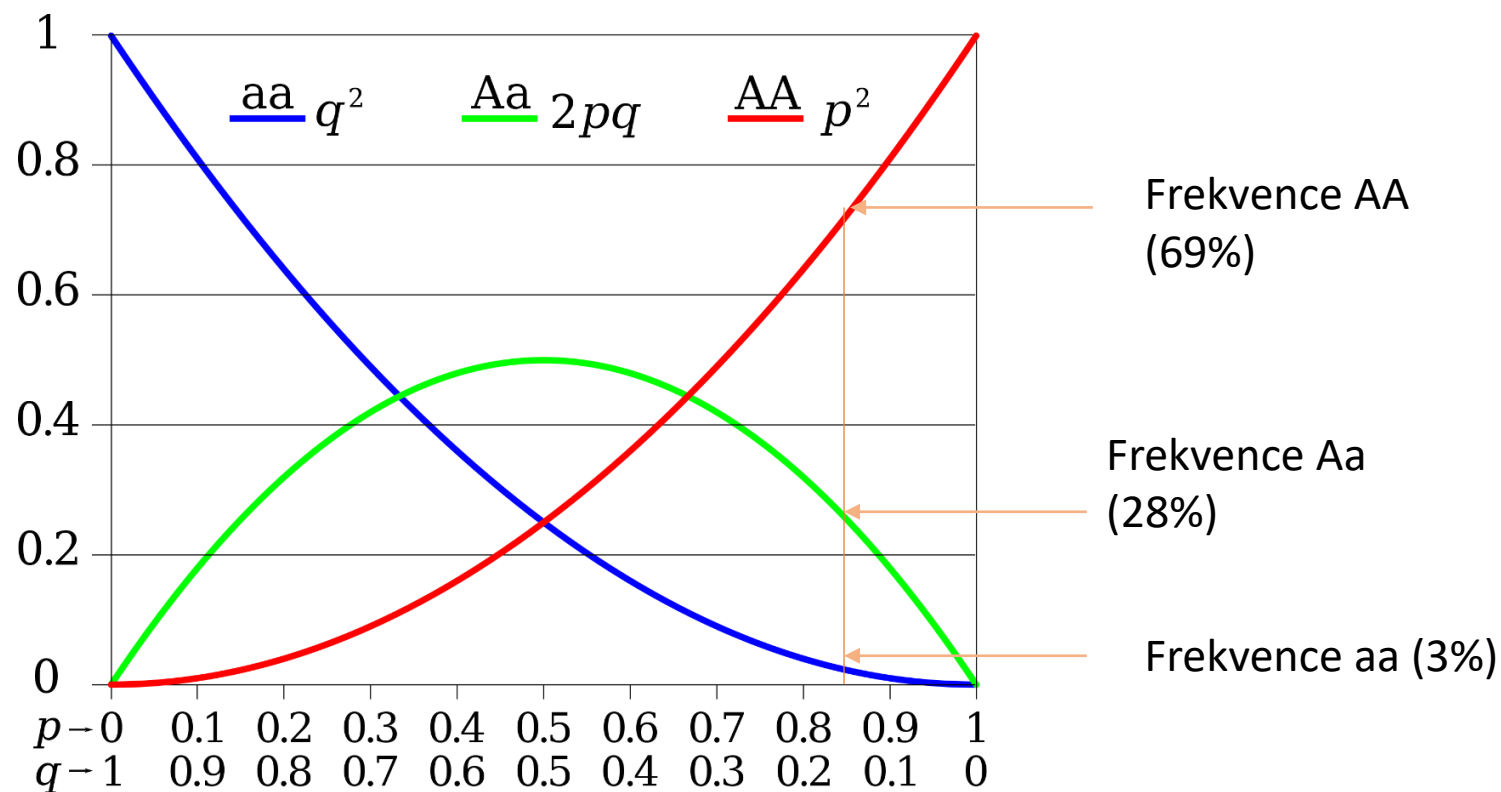
MENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

KOMPLIKACE PŘI DIAGNOSTICE A ELIMINACI ONEMOCNĚNÍ

Heterozygotnost u recesivních onemocnění

U recesivních onemocnění jsou heterozygoti zdraví, ale přenášejí recesivní alelu do dalších generací.

Hardy-Weinbergův zákon udává vztah mezi frekvencí alel a frekvencí genotypů. Umožňuje odvodit frekvenci heterozygotů (Aa) z frekvence nemocných (aa).



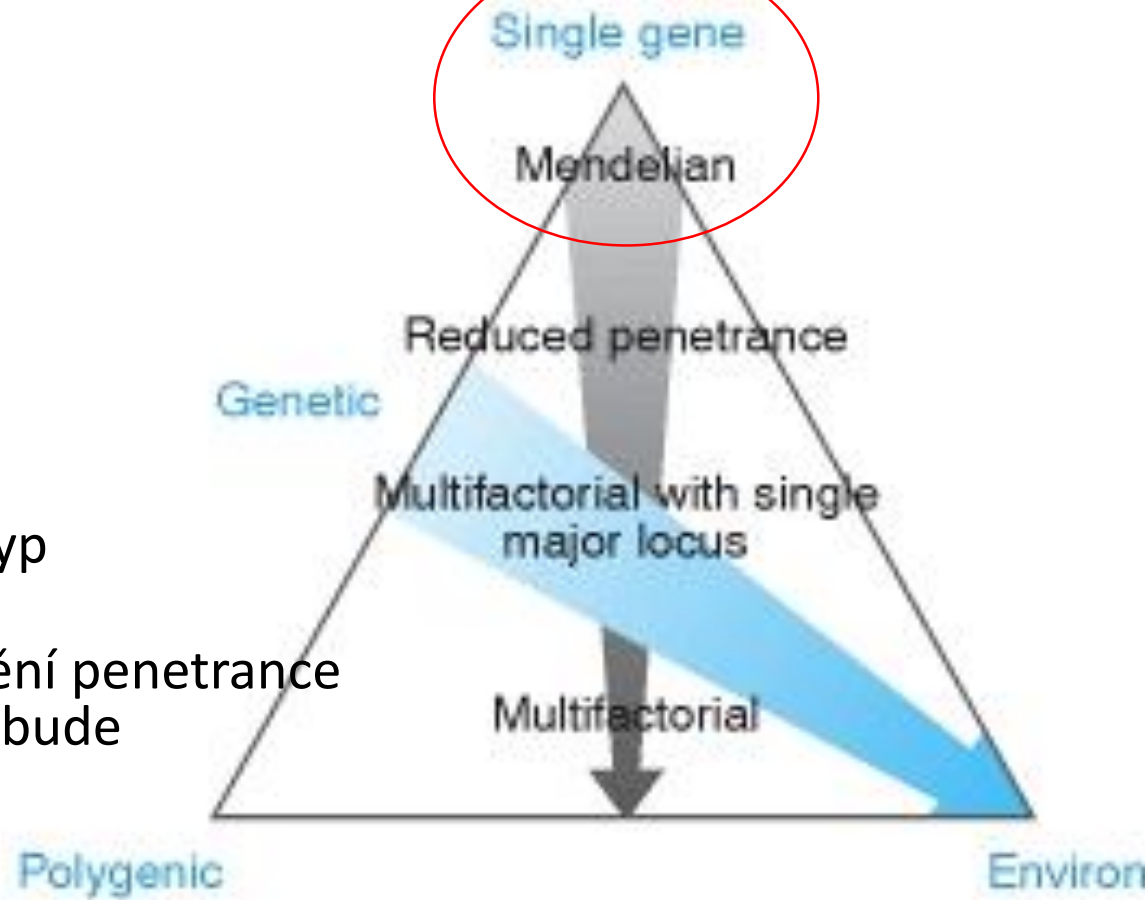
Penetrance a expresivita

PENETRANCE

- Definuje pravděpodobnost s jakou bude daný fenotyp manifestován ve fenotypu.
- Pokud je u autosomálně recesivního (AR) onemocnění penetrance 90% znamená to, že 90% z recesivních homozygotů bude nemocných a u 10% se nemoc neprojeví.

EXPRESIVITA

- Se používá pouze pokud je penetrance 100%. Udává variaci ve fenotypu mezi jedinci se stejným genotypem.
- AR onemocnění: penetrance 100%, všichni nositelé genotypu aa jsou nemocní. Ale existují rozdíly v závažnosti onemocnění a projevů mezi jednotlivými nemocnými.



Genetická heterogenita a mikroheterogenita

- Genetická heterogenita popisuje situaci, kdy stejný/podobný fenotypový projev (onemocnění) může být způsoben mutacemi v různých genech.
(Také nazýváno lokusová heterogenita).
- Genetická mikroheterogenita – stejný/podobný fenotypový projev (onemocnění) může být způsoben různými mutacemi ve stejném genu. Můžeme také nalézt pod označením alelická heterogenita.
- Fenokopie - stejný/podobný fenotypový projev je způsoben vlivy prostředí

Genetická heterogenita a mikroheterogenita

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p13.3	Polycystic kidney disease 1	173900	AD	3	PKD1	601313

▼ Description

PKD1, an autosomal dominant form of polycystic kidney disease (ADPKD), has the cardinal manifestations of renal cysts, liver cysts, and intracranial aneurysm. Acute and chronic pain and nephrolithiasis are common complications. The most serious renal complication is end-stage renal disease, which occurs in approximately 50% of patients by the age of 60 years. The typical age of onset is in middle life, but the range is from infancy to 80 years (summary by [Wu and Somlo, 2000](#)).



Genetic Heterogeneity of Polycystic Kidney Disease

Also see polycystic kidney disease-2 (PKD2; [613095](#)), caused by mutation in the PKD2 gene ([173910](#)) on chromosome 4q22; PKD3 ([600666](#)), caused by mutation in the GANAB gene ([104160](#)) on chromosome 11q13; PKD4 ([263200](#)), caused by mutation in the PKHD1 gene ([606702](#)) on chromosome 6p12; PKD5 ([617610](#)), caused by mutation in the DZIP1L gene ([617570](#)) on chromosome 3q22; and PKD6 ([618061](#)), caused by mutation in the DNAJB11 gene ([611341](#)) on chromosome 3q27.

NEMENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

NEMENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

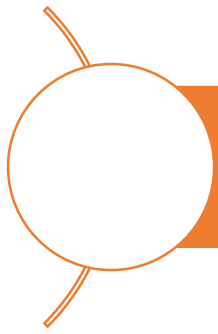


Multifaktoriální dědičnost

Mitochondriální dědičnost

Genomový imprinting

Expanse trinukleotidových repetící (dynamické mutace)



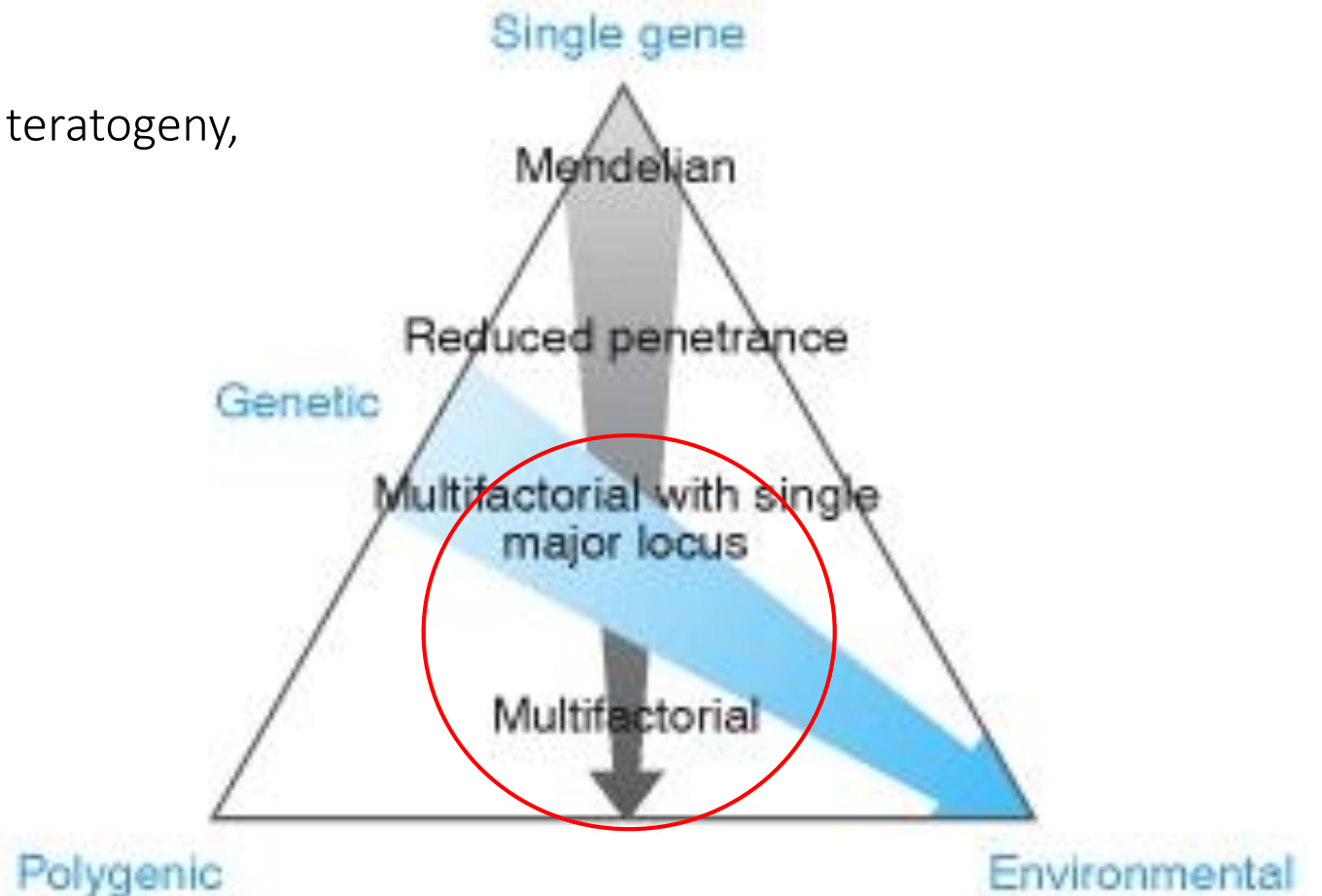
Multifaktoriální dědičnost

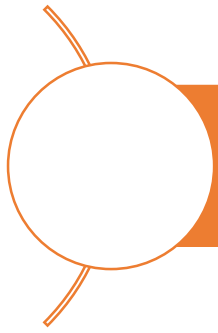
Na výsledném fenotypu se podílí více různých genů společně s faktory prostředí.

Faktory prostředí:

Dieta, životní styl, toxiny, chemické látky, teratogeny,
vliv stárnutí organismu, ...

Celiakie
Autoimunitní onemocnění
Rakovina
Alzheimerova choroba
Vysoký krevní tlak
Diabetes
Ischemická choroba srdeční
VVV (rozštěp patra)
Schizofrenie





Multifaktoriální dědičnost - opakování

Gregor Mendel

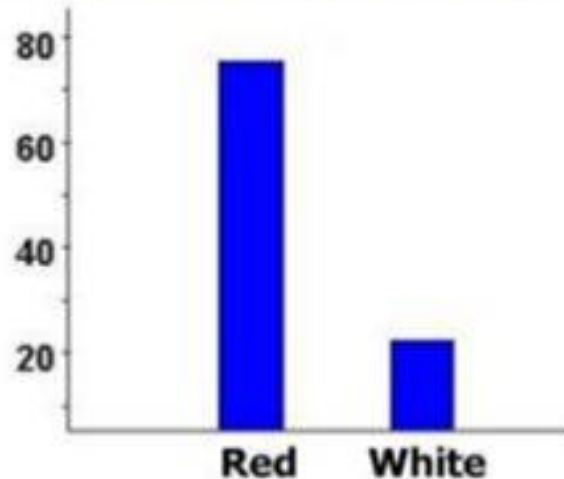
Znak je dán jedním genem

Znaky mají diskrétní, diskontinuitní charakter

Barva květů, krevní skupiny

Qualitative

Discontinuous variation



Francis Galton

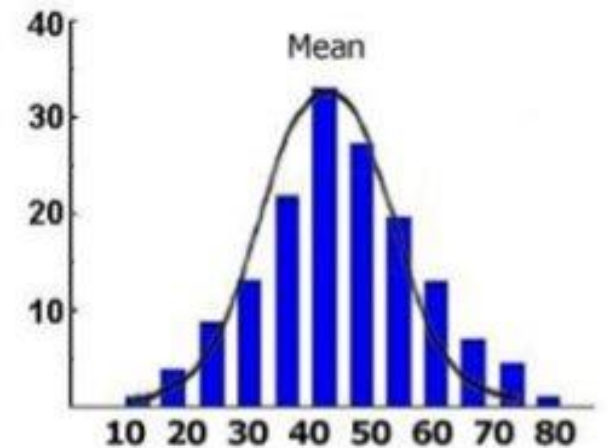
Komplikované působení desítek až stovek genů pod vlivem prostředí

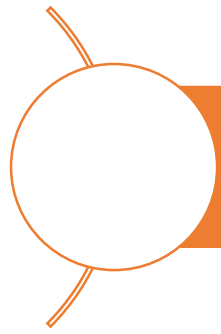
Znaky mají kontinuitní charakter

Výška, váha, IQ

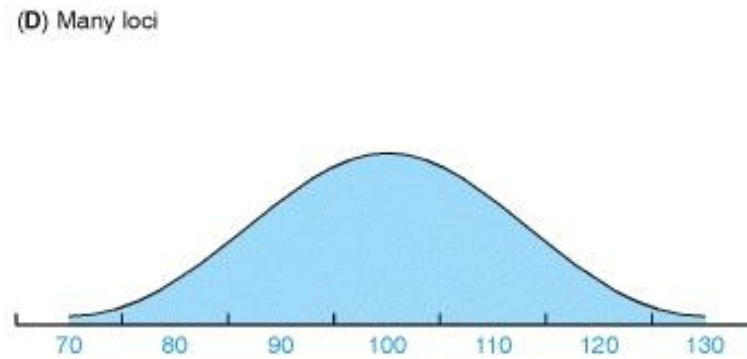
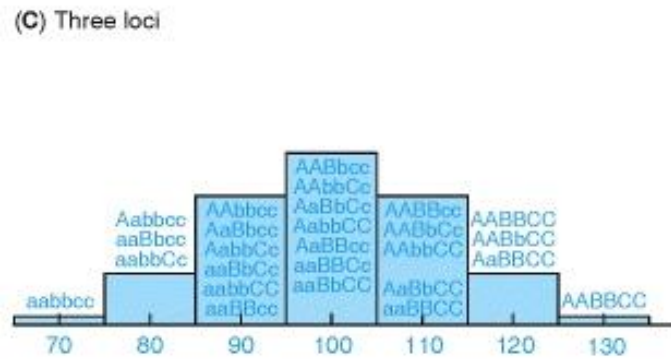
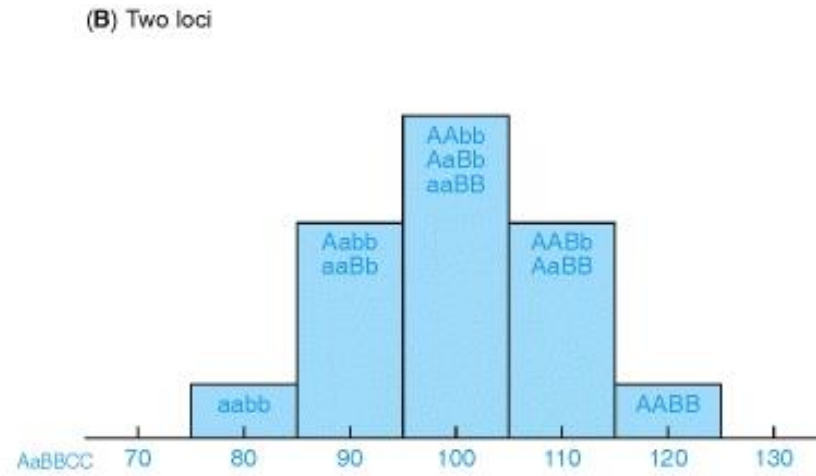
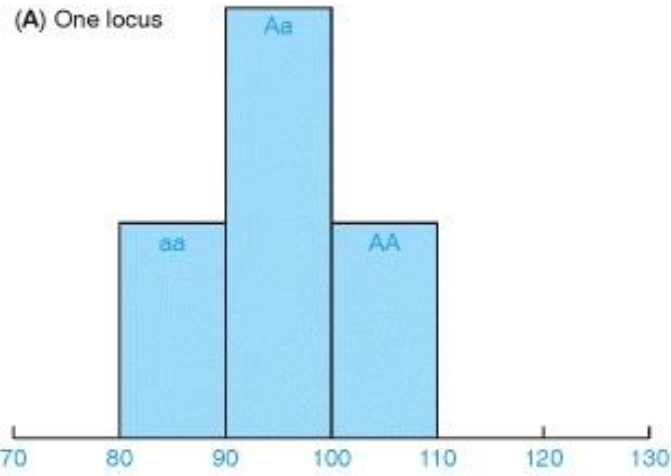
Quantitative

Continuous variation



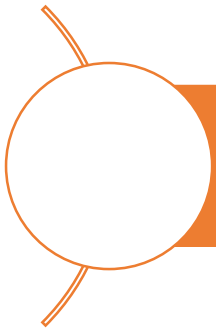


Kontinuální genotypová variabilita

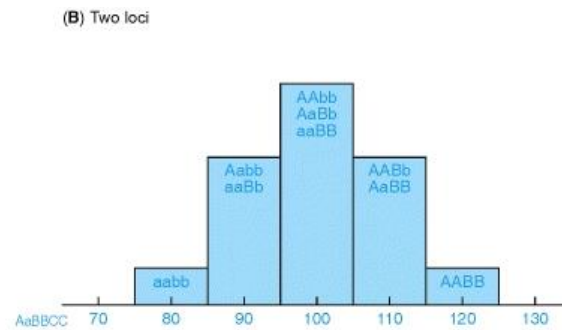
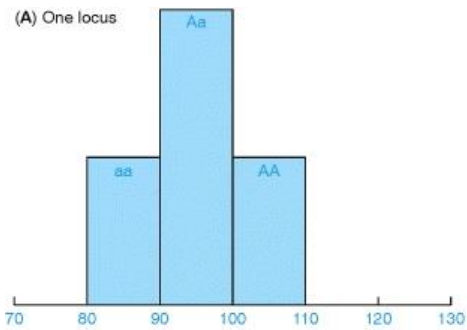


Mnoho alel mnoha genů vytváří velké množství možných kombinací.

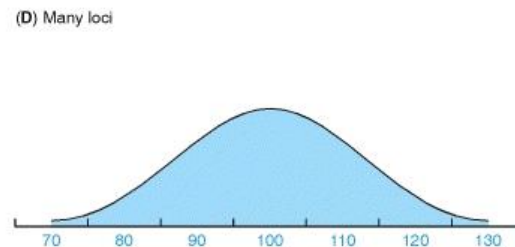
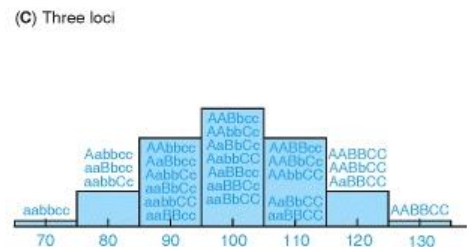
Na úrovni populace nalezneme kontinuální variabilitu genotypů, která sleduje gaussovské rozdělení četností.



Vztah genotyp & fenotyp



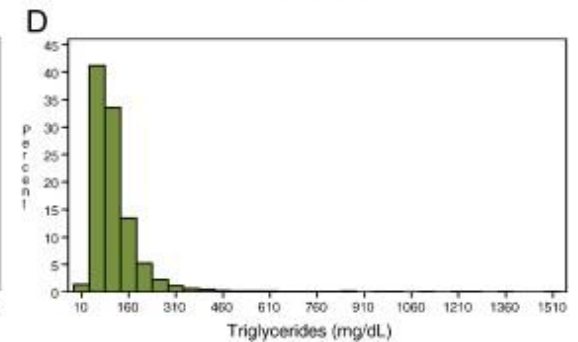
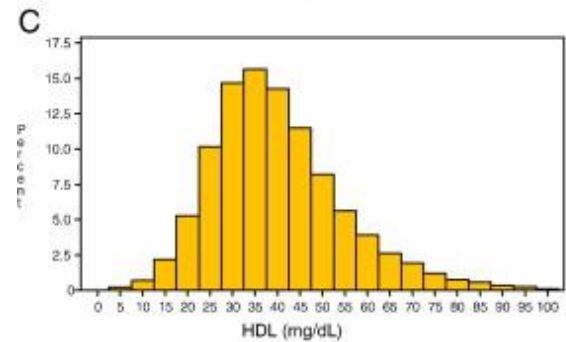
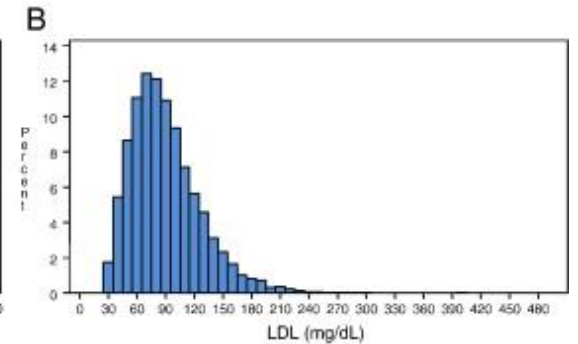
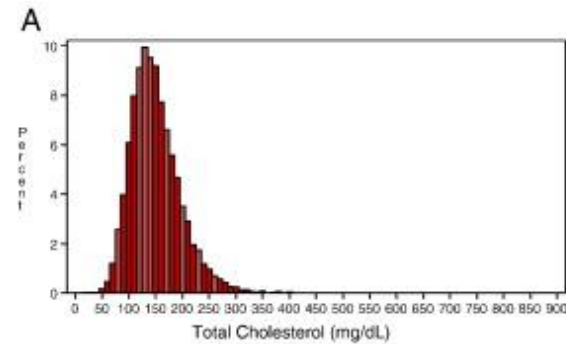
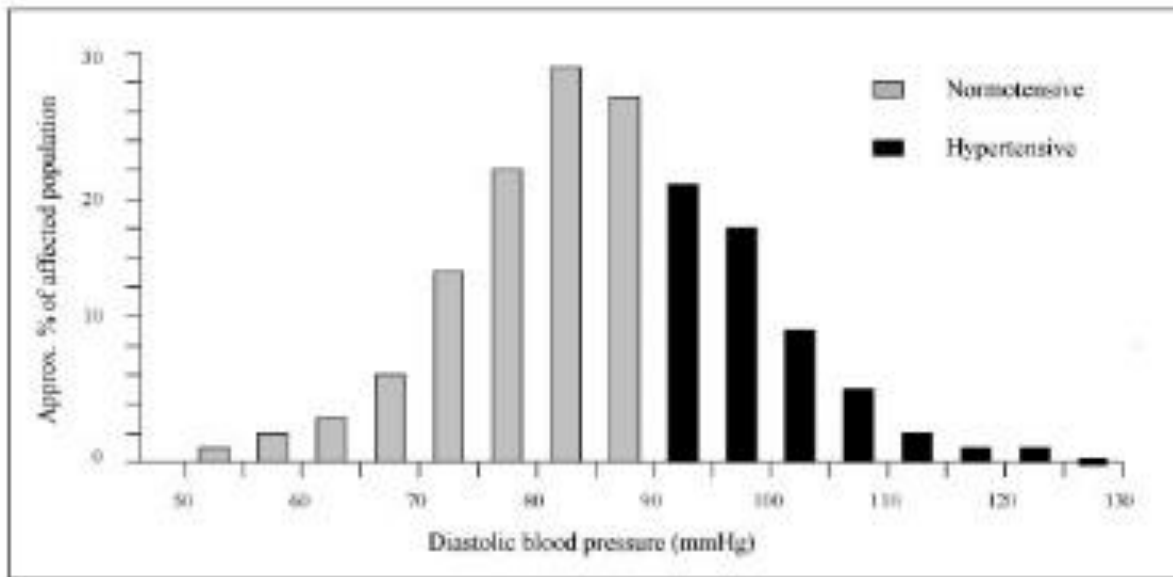
Kontinuální fenotypová variabilita



Diskontinuitní fenotypová variabilita

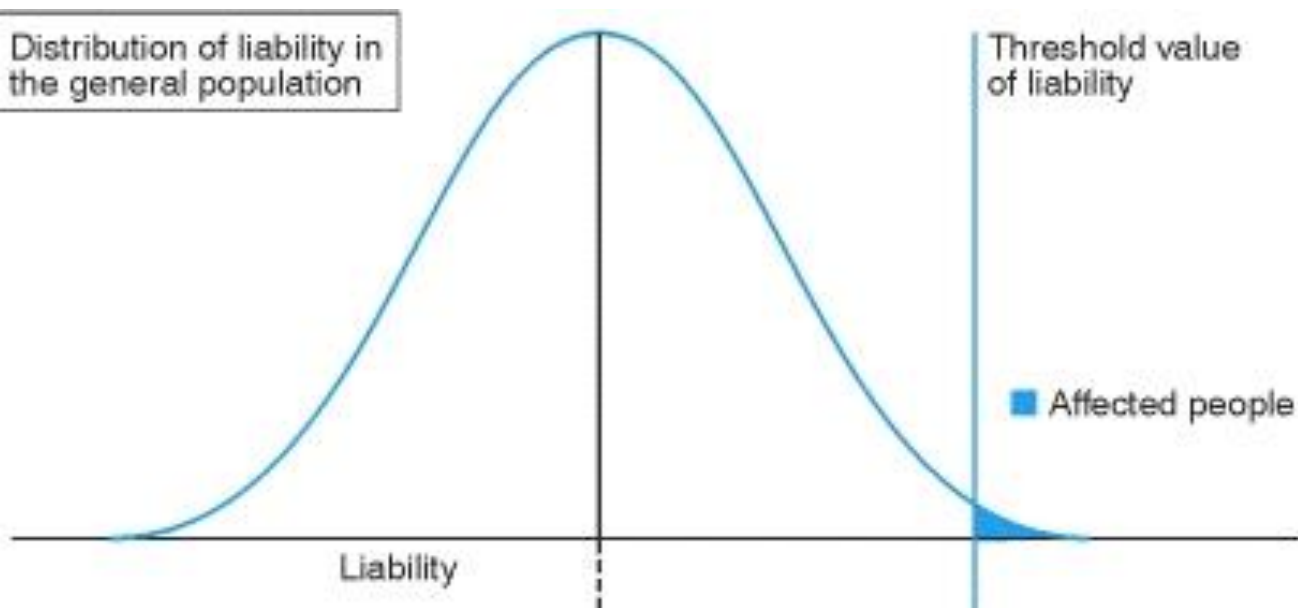
Kontinuální genotypová variabilita

Kontinuální fenotypová variabilita



<https://www.researchgate.net/publication/7922412/figure/fig6/AS:271222718070794@1441675943661/Normal-distribution-of-DBP-values-in-the-general-population.png>
<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0002870308005711-gr1.jpg>

Prahový model – diskontinuitní fenotypová variabilita



Náchylnost k onemocnění (liability) a je u každého jedince definována unikátní kombinací jeho genotypu a na něj působících faktorů prostředí.

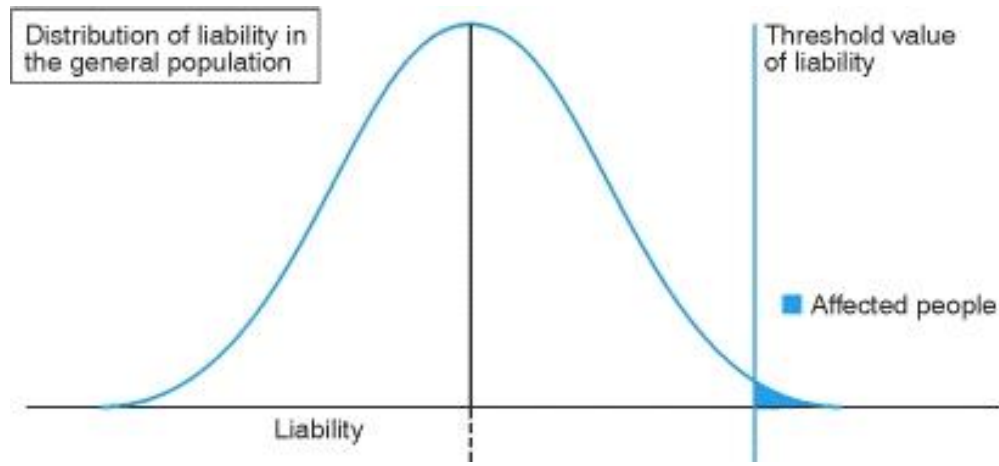
Fenotypová variabilita je diskontinuitní a kvalitativní: Zdraví vs. Nemoc

Souvislost mezi kontinuální genotypovou a diskontinuitní fenotypovou variabilitou vysvětluje prahový model.

Předpokládá existenci prahové hodnoty (threshold value).

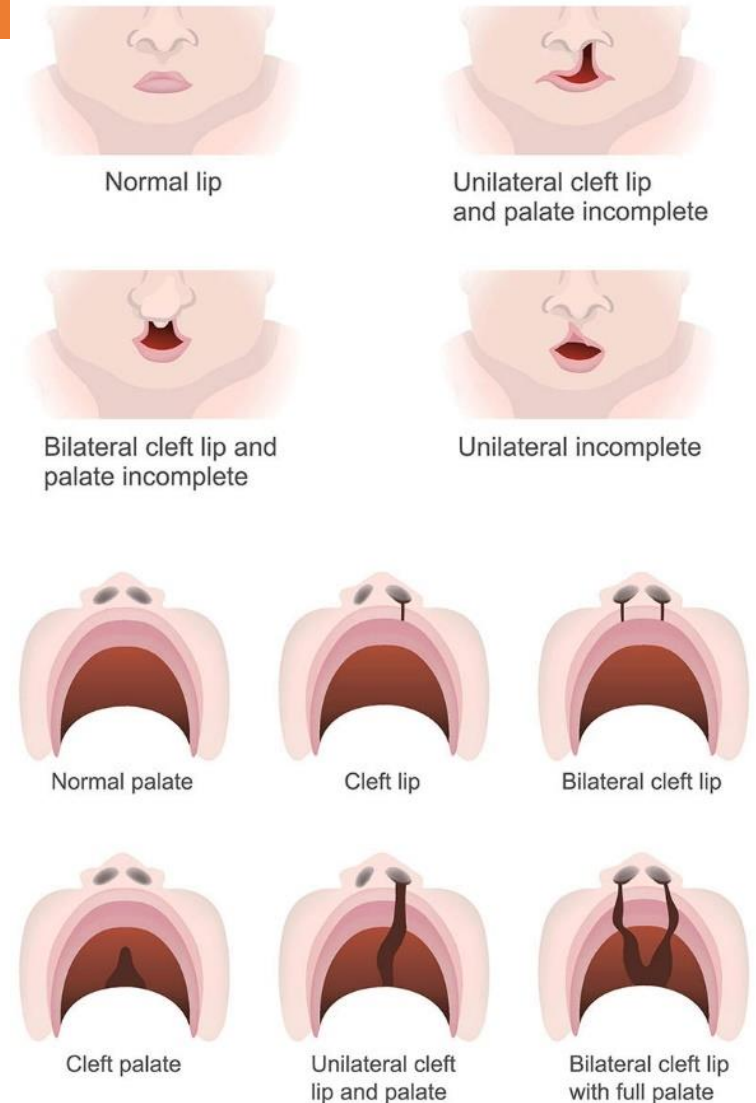
Pokud se součet genetických faktorů a vlivu prostředí pohybuje za touto prahovou hodnotou, projeví se fenotypově jako onemocnění (či vrozená vada).

Prahový model – diskontinuitní fenotypová variabilita



Fenotypová variabilita je diskontinuitní a kvalitativní: Zdraví vs. Nemoc

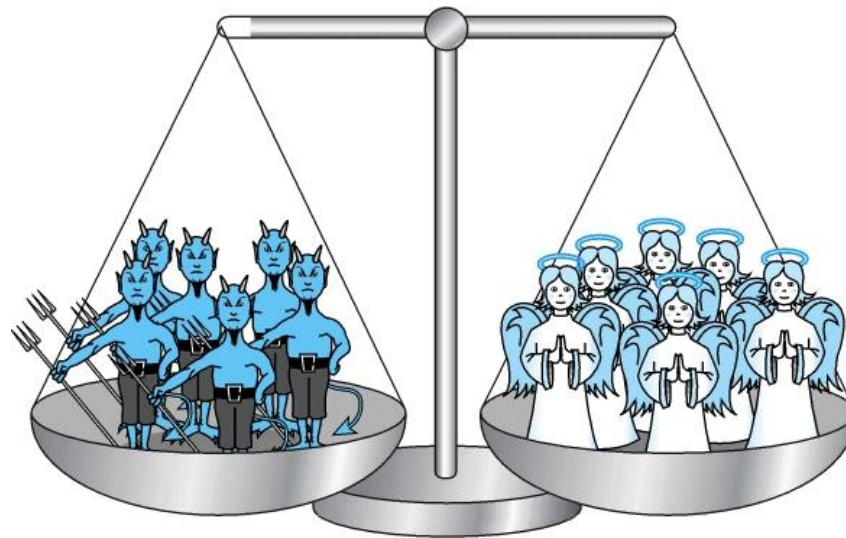
Nemocní vykazují kontinuální variabilitu.



Multifaktoriální dědičnost

Geny (jejich konkrétní varianty) přímo nedeterminují dané onemocnění, tak jako u mendelistické dědičnosti, ale jsou zodpovědné za **predispozici** (vnímavost) k danému onemocnění.

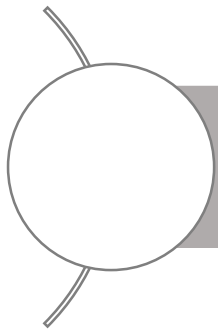
Lehká genetická predispozice + těžká environmentální zátěž může mít stejný efekt jako vážná genetická predispozice + lehká environmentální zátěž a na základě fenotypu (přítomnosti onemocnění, VVV) tyto dvě situace nelze rozlišit.



Multifaktoriální dědičnost

Published Genome-Wide Associations as of May 2018
 $p \leq 5 \times 10^{-8}$ for 17 trait categories





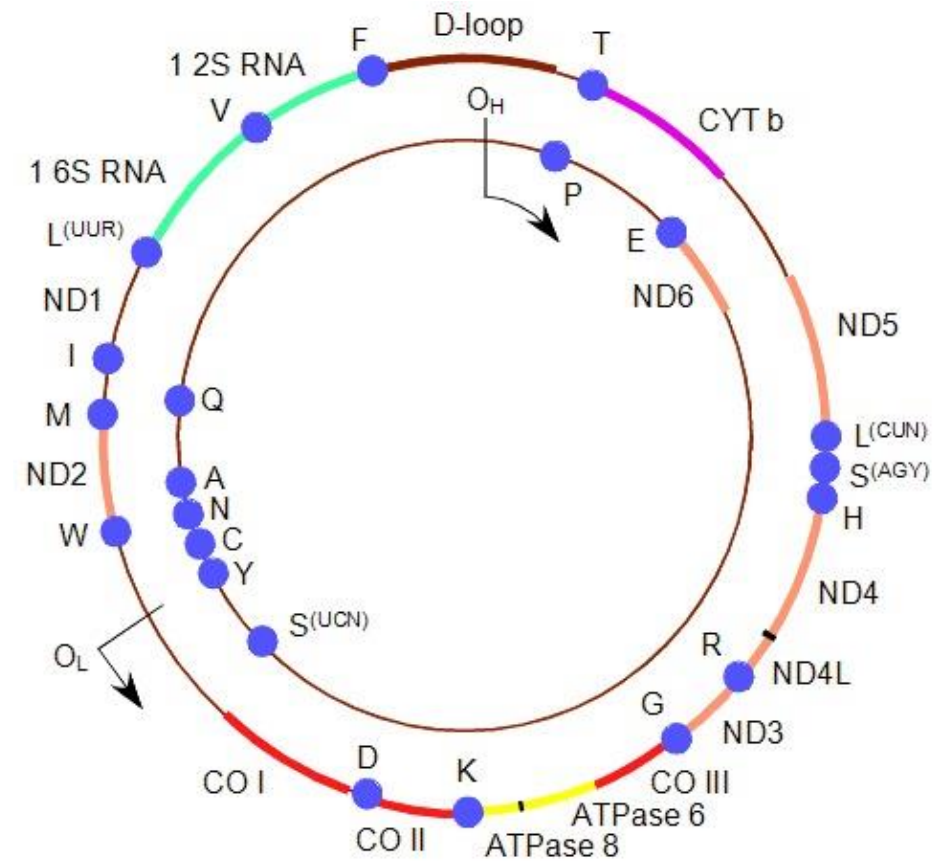
Mitochondriální dědičnost

V mitochondriálním genomu (mtDNA) je kódováno 37 strukturních genů, z nichž 1/3 kóduje podjednotky účastnící se tvorby ATP v respiračním řetězci.

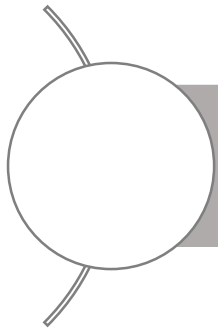
Dysfunkce mitochondriálního respiračního řetězce - tkáně a orgány, s vysokými nároky na přísun energie jsou postiženy přednostně:

Neuromuskulární a centrální nervový systém, oko, srdce, ucho

Matroklinní dědičnost.



CO = cytochrome oxidase (COX) subunit genes
CYT b = cytochrome b
ND = complex I subunit genes
O_H = origin of heavy strand replication
O_L = origin of light strand replication
D-loop = non-coding displacement loop or control region



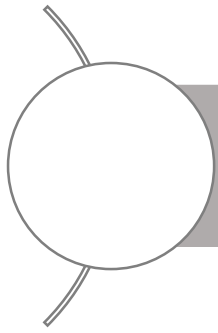
Mitochondriální dědičnost

V každé buňce se nachází stovky až tisíce kopií mitochondrií.

O homoplazii mluvíme v případě, že se u daného jedince (v dané buňce) vyskytují pouze mitochondrie jednoho typu.

Jedinci s mitochondriálním onemocněním vykazují heteroplazii – v jejich buňkách nacházíme směs „zdravých, normálních“ mitochondrií a mitochondrií mutovaných.

Onemocnění se projeví teprve v případě, že poměr mutantních mitochondrií překročí určitý práh. Tento práh může být různý pro různé jedince či tkáně.



Mitochondriální dědičnost

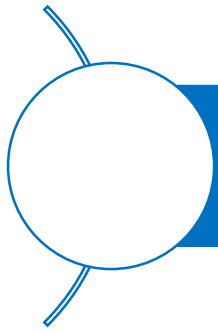
LHON

Leber Hereditary Optic Neuropathy

Oboustranná, bezbolestná porucha zraku, ve většině případů vedoucí k úplné slepotě.

U mužů je riziko vzniku onemocnění 5x vyšší, ale nemohou ho předat na potomky.

Mechanismus: selektivní degenerace zrakového nervu a gangliových buněk sítnice

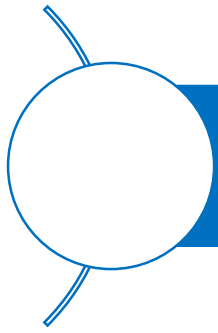


Expanse trinukleotidových repeticí (dynamické mutace)

Mutace je definována jako náhlá, neusměrněná a trvalá změna genetického materiálu.

Oproti „klasickým“ mutacím se dynamické mutace mohou z generace na generaci či v závislosti na typu tkáně měnit.

Při replikaci dochází k expansi nestabilního elementu, kterým je nejčastěji trinukleotidová repetice.

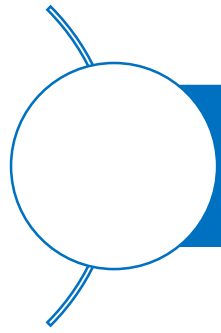


Expanse trinukleotidových repeticí (dynamické mutace)

U jednotlivých nemocí existuje různý počet opakování, při kterém je jedinec ještě zdravý. Při překročení této hranice se vyvíjí onemocnění. Jedince s hraniční hodnotou opakování označujeme jako nositele premutace.

S narůstajícím počtem opakování souvisí pozorovaný jev anticipace – zhoršování příznaků a zkracování doby nástupu onemocnění z generace na generaci.

Okamžikem, kdy je dosaženo daného prahu, se onemocnění dědí v rodinách mendelisticky jako autosomálně dominantní.



Expanse trinukleotidových repeticí (dynamické mutace)

Popsáno již více než 40 neurodegenerativních a neuromuskulárních onemocnění.

Syndrom fragilního X

Druhá nejčastější příčina vrozené mentální retardace hned za Downovým syndromem

Huntingtonova choroba

Poškození neuronů v bazálních gangliích, chorea – mimovolní pohyby, záškuby + progresivní demence

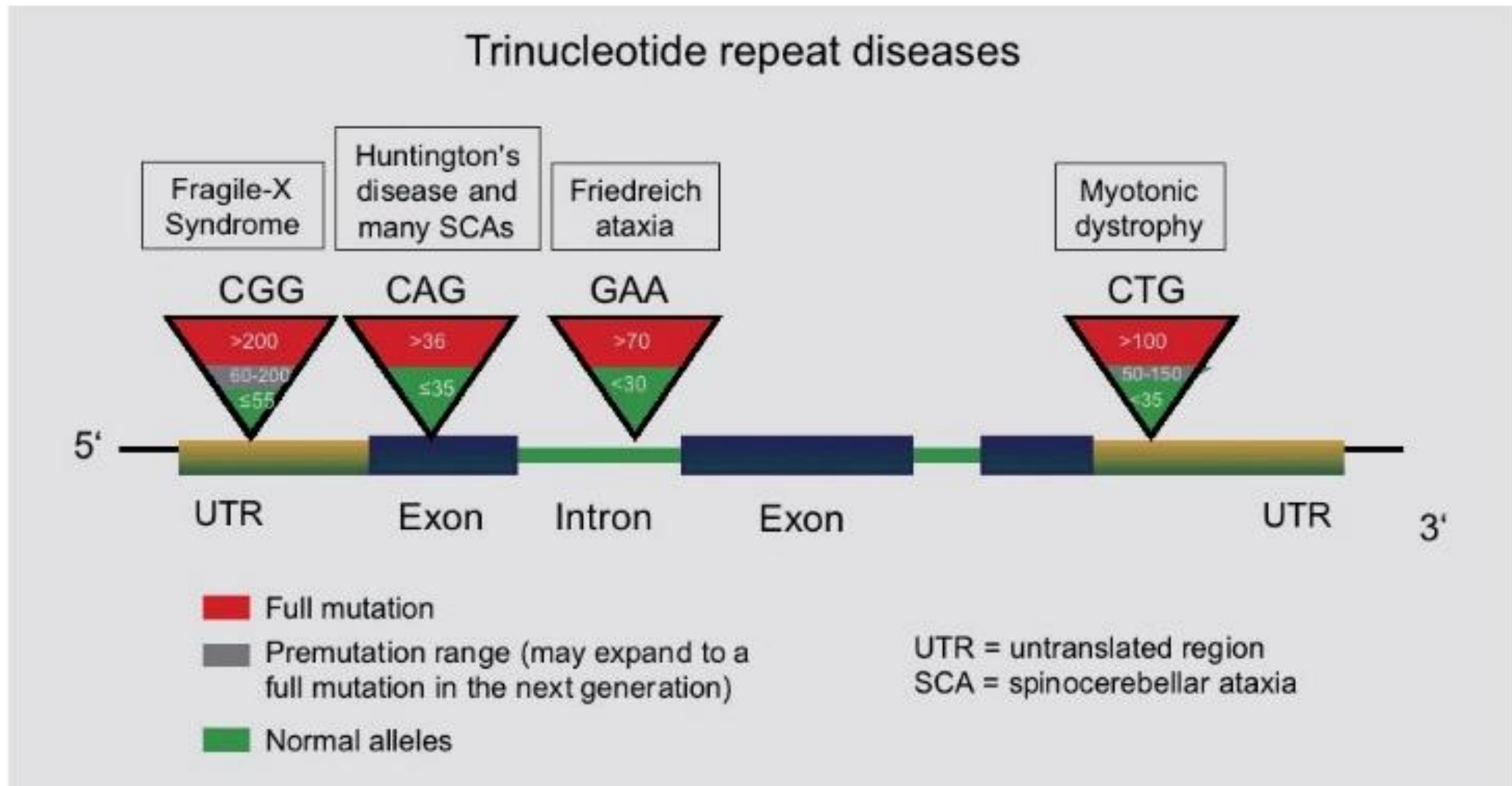
Friedreichova ataxie

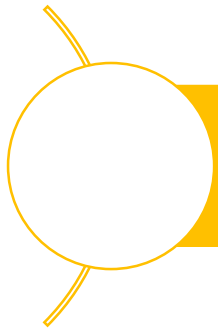
Bez poruchy kognitivních funkcí, ataxie – porucha koordinace pohybů, většinou zasažen mozeček

Myotonická dystrofie

Myotonie – svalová slabost + srdeční vady, ...

Expanse trinukleotidových repeticií (dynamické mutace)





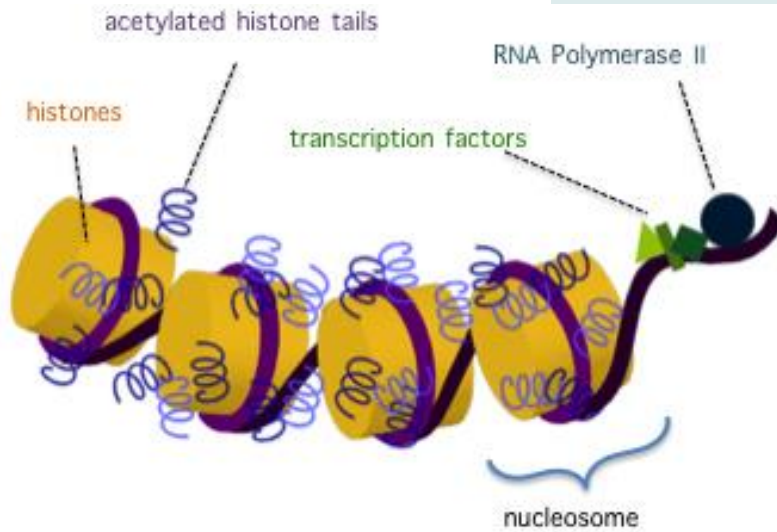
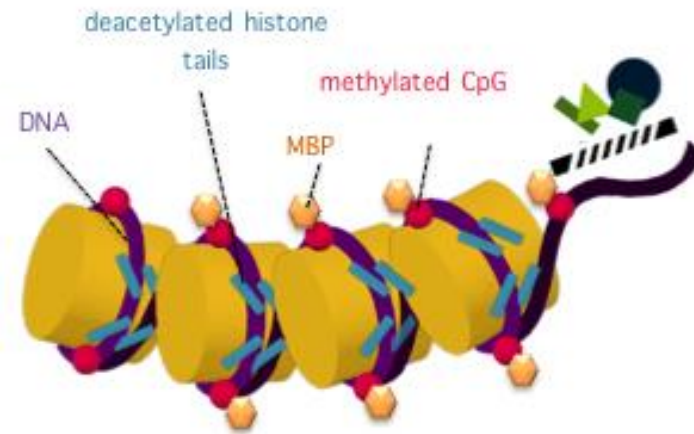
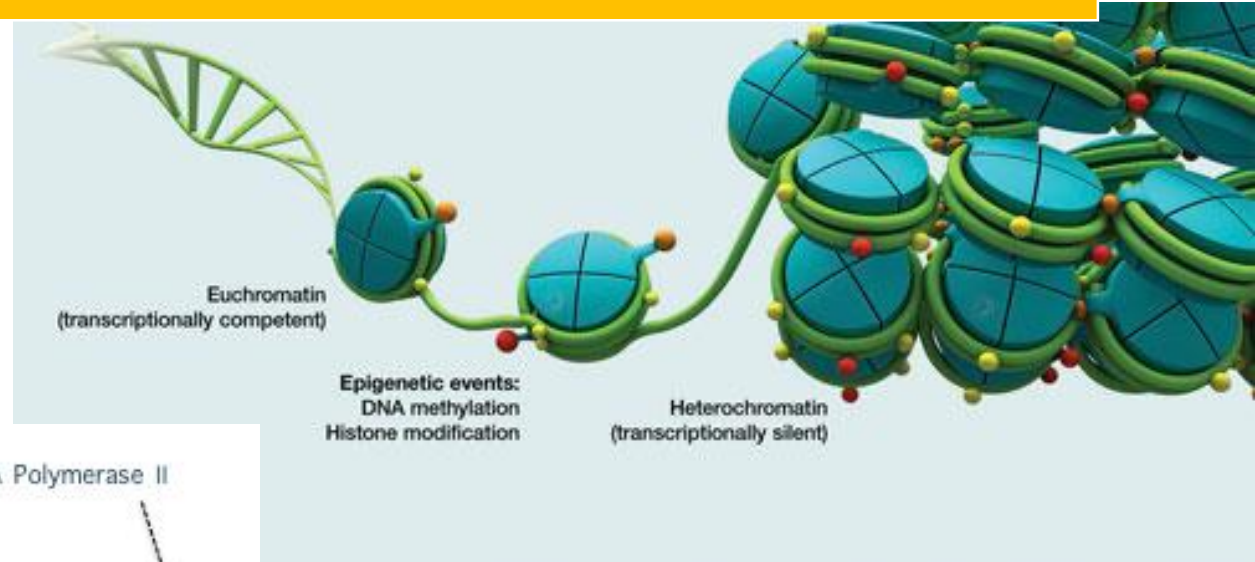
Genomový imprinting

Parentální (též nazývaný genomový nebo gametický) imprinting je definován jako reverzibilní proces, kdy specifická modifikace genů v parentální generaci vede k funkčním rozdílům mezi paternálními a maternálními genomy v diploidních buňkách potomstva.

Je významným faktorem v embryonálním vývinu savců a jeho jednoznačnými důkazy jsou geny, jejichž alely jsou aktivní pouze paternálního nebo maternálního původu, tj. jejich exprese závisí výhradně na pohlaví rodiče, od kterého byla příslušná alela zděděna.

Imprinting = inaktivace mechanismem methylace CpG ostrůvků.

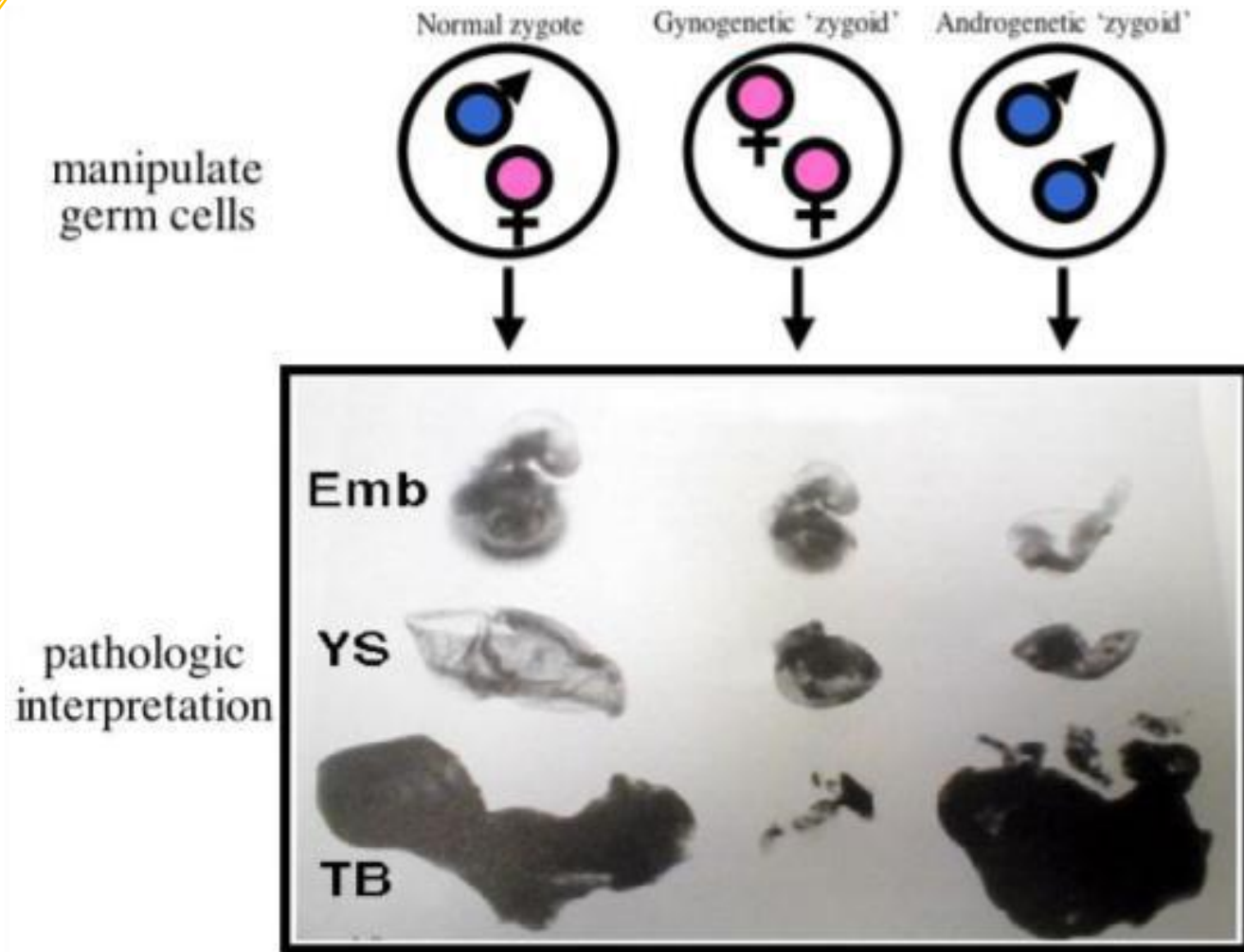
Genomový imprinting



Heterochromatin
Methylated DNA

Euchromatin
Unmethylated DNA

Genomový imprinting

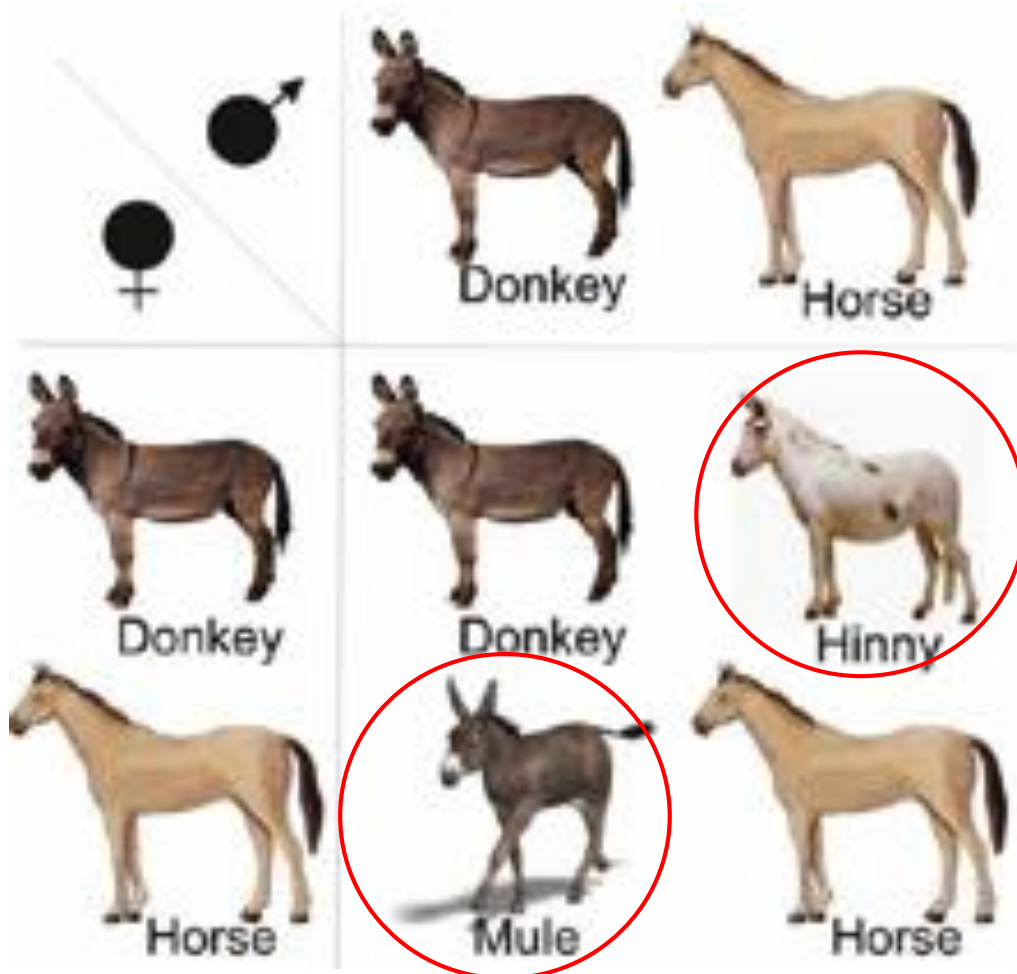


Surani, McGrath and Solter, 1984-1987

Pokusy s transplantací jader v rané zygotě u myší.

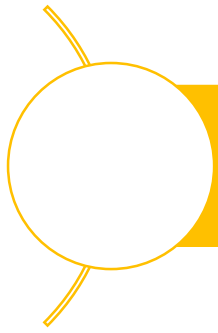
Na základě těchto (a dalších) pokusů vyslovena teorie parentálního konfliktu, vysvětlující důvod existence rozdílně exprimovaných genů.

Genomový imprinting



Tradičně uvádění příklad imprintingu: Neekvivalentní reciproká křížení mezi oslem a koněm.

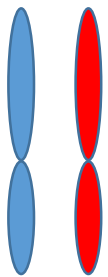
Efekt lze však vysvětlit i dalšími hypotézami.



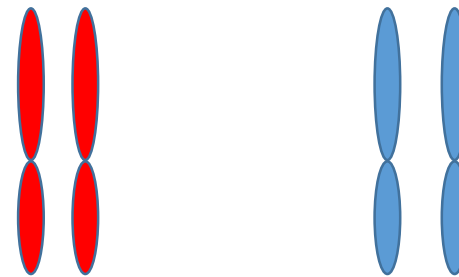
Genomový imprinting

Nejčastější příčinou poruchy genomového imprintingu je uniparentální disomie.

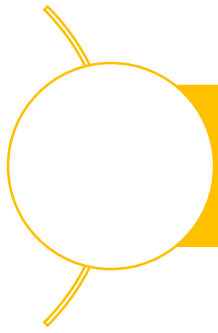
V normální buňce musí být přítomen v každém páru chromozóm vždy jeden paternální a jeden maternální, protože jsou odlišně imprintovány. Po meiotické nondisjunkci a fertilizaci nastává trisomie s možností následné mitotické ztráty nadpočetného chromozómu, což může vést k uniparentální disomii s chybnou (pouze paternální nebo maternální) expresí genů.



Normální
jeden chromosom od matky, jeden od otce



Uniparentální disomie



Genomový imprinting

Imprintované lokusy **nejsou** v genomu náhodně rozptýleny, ale naopak se často vyskytují ve shlucích.

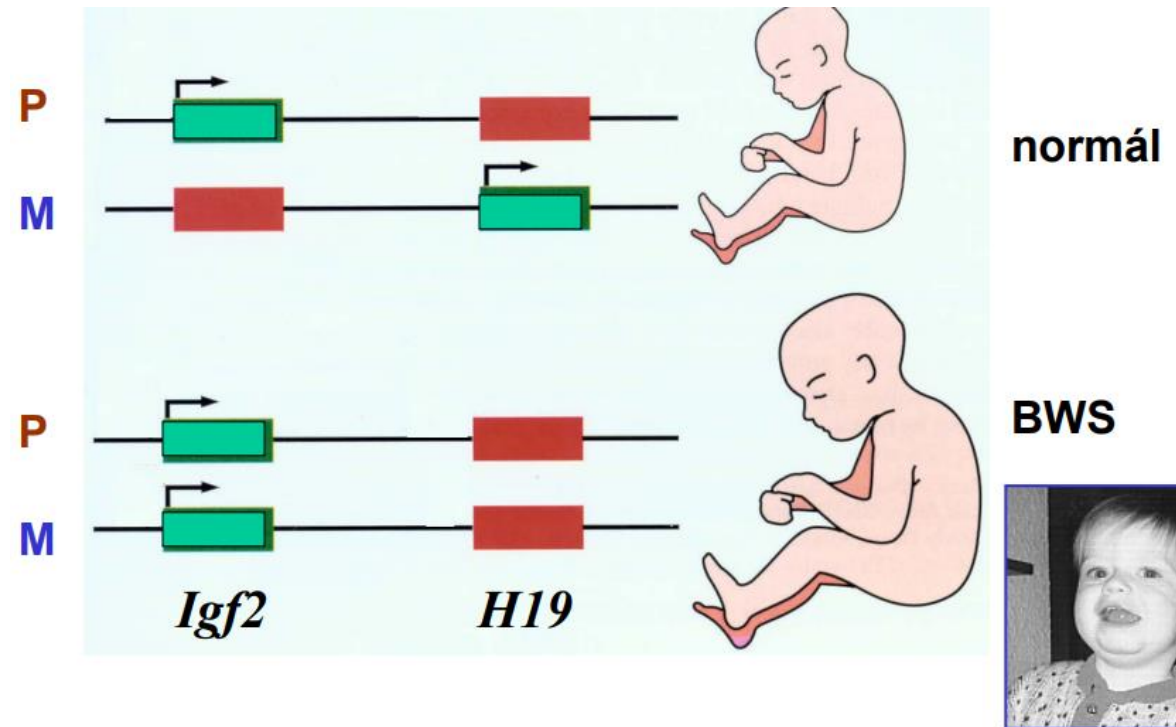
U člověka se nacházejí nejznámější shluky imprintovaných genů na chromozomech 15 a 11.

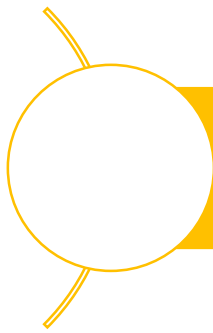
Chromozom 15 spojen s onemocněními: Prader-Williův a Angelmanův syndrom.

Chromozom 11 - Beckwith-Wiedemannův syndrom.

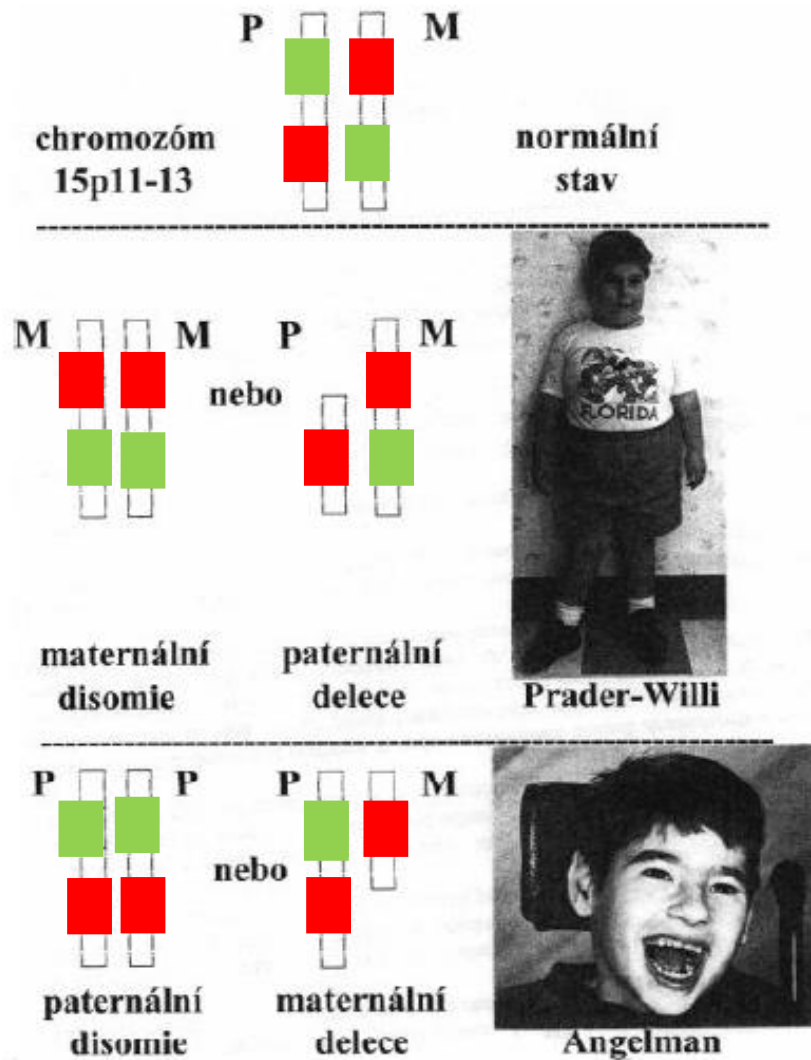
Genomový imprinting

- Beckwith-Wiedemannův syndrom
- Nadměrný fetální růst následovaný nádorovým bujením v dětském věku.
- Chybný imprinting - nadměrná exprese paternálního IGFII (Insulin like growth factor).
- Chybný imprinting – inaktivace exprese maternálního H19 (potlačování růstu embrya).





Genomový imprinting



Genomový imprinting

364

F. Perera, J. Herbstman / *Reproductive Toxicology* 31 (2011) 363–373

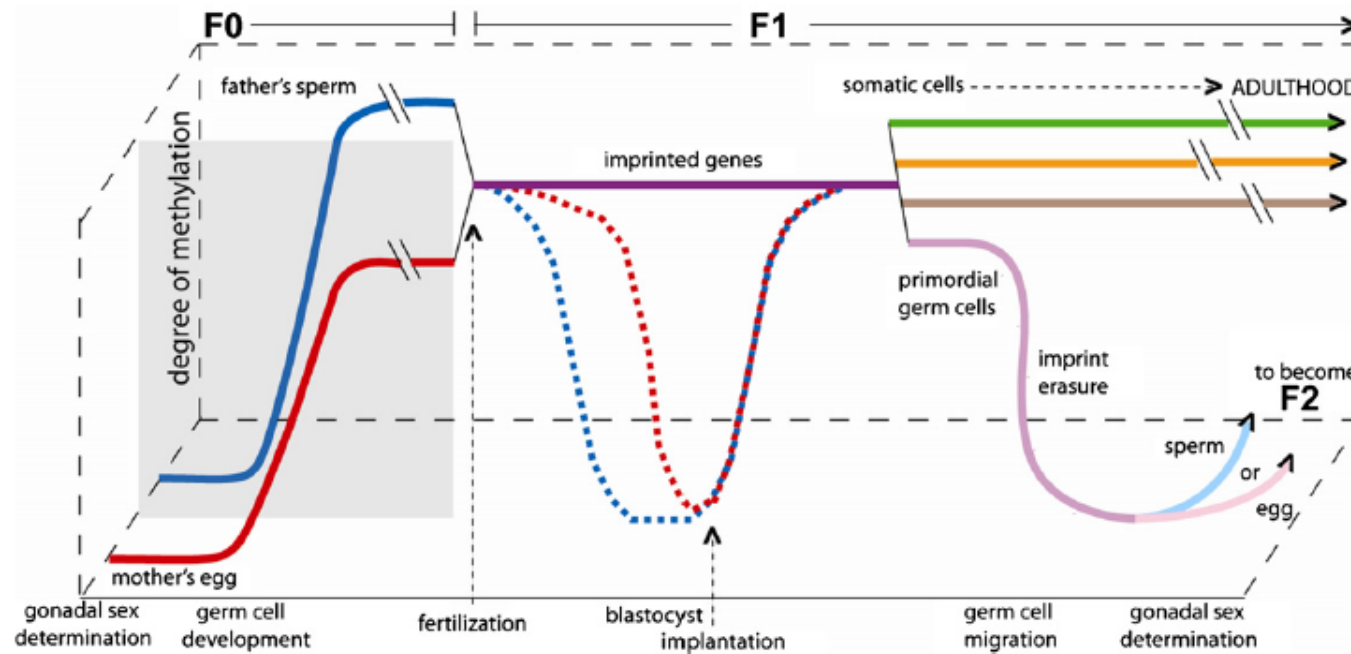


Fig. 1. There are multiple periods during which environmental exposures could affect the F₁ individual's methylation status, potentially affecting the F₁ phenotype. The first window is during F₀ (parental) germ cell development when methylation is reprogrammed following imprint erasure in the father's sperm (solid blue line) and the mother's egg (solid red line). The second window is post-conception, during F₁ embryonic development, when all but imprinted genes are demethylated, with the male germ line (dashed blue line) demethylating more quickly, followed by the female germ line (dashed red line). Imprinted genes (purple line) maintain their methylation marks throughout this reprogramming, allowing for the inheritance of parental-specific monoallelic expression in somatic tissues throughout adulthood [203]. All of the non-imprinted genes are subsequently remethylated once the embryo reaches the early blastocyst stage. During the gonadal sex determination of the F₁ embryo, primordial germ cells undergo epigenetic reprogramming, where parental imprinting is erased, as the germ cells of the F₁ individual mature (solid light blue or pink line). To determine whether epigenetic alterations are transmitted transgenerationally, the F₂ generation must be studied (see text and Fig. 2) [7]. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)