

# 신호처리를 이용한 초고해상도 형광 현미경

## I. 서론

사람들이 과학적 현상을 이해하고 받아들이는데 있어서 시각화만큼 좋은 방법은 아마 없을 것이다. 이러한 이유로 현미경은 자연과학 연구 전반에서 가장 기본적이며 동시에 필수적인 도구로 자리 잡았다. 현미경은 다른 영상장비와 달리 비침습적으로 고해상도 영상을 고속으로 얻을 수 있는 장점을 가지고 있다. 일반 광학현미경은 조사된 빛이 시료에 반사 혹은 흡수되는 정도의 차이를 이용해 영상을 만들어 내는데 이를 통해 시료의 구조를 관찰한다. 이와 달리 형광현미경은 시료에 염색된 형광분자에서 나오는 형광 신호만을 이용하여 영상을 얻어 낸다. 형광분자는 조사된 빛의 에너지를 흡수하고 조사된 빛보다 조금 더 긴 파장의 형광 빛을 방출하기 때문에 색 선별 거울(dichroic mirror)를 통해 쉽게 형광신호만을 얻을 수 있다. 형광현미경은 시료의 특정 부분만을 선택적으로 염색하고 관찰 하는 것이 가능하기 때문에 세포의 상호작용을 보다 쉽게 이해할 수 있다.

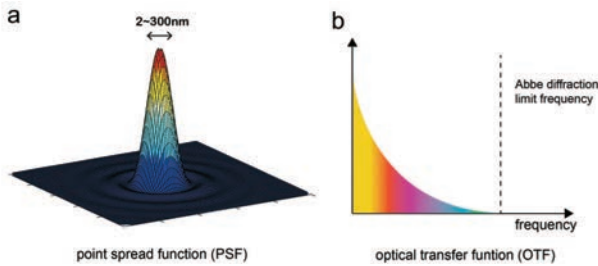
일반적인 광학현미경의 최대 공간해상도는 빛의 회절현상으로 인하여 발광되는 형광파장의 절반으로 제한된다<sup>[1]</sup>. 예를 들어, 가상의 점 광원에서 나오는 빛은 현미경 렌즈들을 지나면 점이 아닌 <그림 1>의 2-300nm 정도의 폭을 가진 점퍼짐함수(point spread function, PSF) 형태로 카메라에 맺힌다. 점퍼짐함수를 푸리에 변환(Fourier transform) 한 것을 광전달함수(optical transfer function)이라고 부르는데 이는 일종의 저역통과필터(low-pass filter)로 볼 수 있다. 즉, 현미경 광학계는 2-300nm 크기에 해당되는 차단주파수(cutoff frequency) 이하의 저해상도 정보만을 카메라에 전달한다. 따라서, 광학현미경은 크기가 200nm 이하의 크기를 가지는 물체를 구별 할 수 없으며 이는 현미경의 대물렌즈 배율



민 준 홍  
한국과학기술원 바이오 및  
뇌공학과



에 종 철  
한국과학기술원 바이오 및  
뇌공학과



〈그림 1〉 광학현미경의 a 점퍼짐함수, b 광전달함수

로 극복할 수 없는 물리적 한계이다.

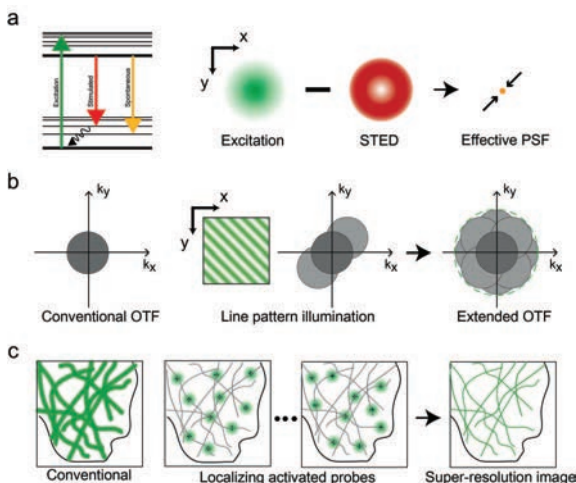
이러한 광학현미경의 회절한계는 100여년 이상 정설처럼 받아 들여 졌지만, 최근 10여년사이 이 회절한계 해상도를 극복하고 수십 나노미터의 공간해상도를 가지는 여러 초고해상도 현미경 기법들이 개발되었다. 이러한 초고해상도 기법들은 기본적으로 비선형적 광학 특성에 기반하고 있다. 예를 들어 STED (Stimulated emission depletion) microscopy<sup>[2]</sup>는 빛을 점으로 집광시킨 후 스캐닝(scanning)을 통해 영상화하는 점에서 공초점 현미경(confocal microscopy)과 동일하지만 STED 빛의 비선형성을 이용해 공간 해상도를 높인다. 〈그림 2〉의 a에 보이는 붉은색 도넛(donut) 모양의 STED 빔은 집광된 점(초록)의 가장자리 부분에서 나오

**STED를 제외한 많은 초고해상도 현미경 기법들은 신호처리를 이용한 복원과정이 필수적이다. 뿐만 아니라 최종적으로 얻어지는 해상도는 복원 방식에 따라 크게 좌우된다**

는 형광(spontaneous fluorescence)을 억제하기 때문에 집광된 빛의 중심부분에서만 시료의 형광 신호가 나오게 된다. 따라서, 유효 점퍼짐함수(effective PSF)의 폭이 20-30nm 정도로 향상된다. 또 다른 방식으로 줄무늬 형태의 빛을 조사해 공간해상도를 높이는 방식인 structured illumination microscopy (SIM)<sup>[3]</sup>이 있다. 〈그림 2〉의 b에서 볼 수 있듯이 선형무늬 빛을 조사하면 시료의 주파수 정보가 변조되어 회절한계의 최대 2배 공간주파수 정보를 얻어 낼 수 있다. 변조방향 즉 줄무늬의 방향을 바꿔가며 여러 장의 영상을 얻어내고 이를 이용하면 고해상도 주파수 성분을 복원한다. 더 나아가 줄무늬 빛의 세기를 강하게 해서 시료에 조사하면 형광신호가 포화되는 비선형적 특성을 고려하면 2배 이상의 공간 주파수 성분을 얻을 수 있는데, 실험적으로 최대 50nm까지 공간해상도가 향상되는 것을 보였다<sup>[4]</sup>.

또 다른 대표적 방법으로 형광 분자를 반복적으로 국지화시켜 초고해상도를 얻는 국지화 기반 현미경 기법이 있다. 이 방식은 비슷한 시기에 서로 다른 연구진들로부터 개발되어 STORM (stochastic optical reconstruction microscopy)<sup>[5]</sup>, PALM (photoactivated localization microscopy)<sup>[6]</sup> 등으로 불리고 있으나 기본적으로 활성화 상태에서만 형광 빛을 낼 수 있는 광전환(photoswitchable) 형광분자를 이용한다는 점과 국지화를 이용해 복원한다는 점에서 동일하다. 이 방식은 형광분자들을 산발적이고 희박하게 활성화 시킨 후 〈그림 2〉의 c와 같이 활성화된 형광분자들의 점퍼짐함수들이 맺힌 영상을 얻는다. 점퍼짐함수의 중심점을 찾아 형광분자의 위치를 국지화 하는 것은 광학적 회절한계보다 훨씬 작은 수십 나노미터 이하의 오차로 가능하다. 따라서 국지화 과정을 반복하여 충분한 형광분자의 위치를 획득한 후 미술의 점묘화 기법처럼 많은 점을 찍어주면 최종적으로 초고해상도 영상을 만들어 낼 수 있다.

STED를 제외한 많은 초고해상도 기법들은 신호처리



〈그림 2〉 대표적 초고해상도 형광현미경의 동작원리 a STED 현미경, b SIM, c 국지화 현미경

를 이용한 복원과정이 필수적이다. 뿐만 아니라 최종 얻어지는 해상도는 복원 방식에 따라 크게 좌우된다. 예를 들어 국지화 기반 현미경은 현재까지 다양한 방식의 국지화 알고리즘이 제시되었는데 방식에 따라서 국지화 정확도가 2배까지도 차이가 나거나 국지화 계산 시간이 수십 수백 배까지 차이가 날 수 있다. 또한 압축센싱(Compressed Sensing)과 같은 고급신호처리 이론을 적절하게 적용하면 기존의 초고해상도 기법들이 가지고 있는 각자의 제약사항들을 극복하거나 새로운 방식의 초고해상도 기법을 모색할 수 있다. 여기서는 국지화 기반 현미경을 중심으로 기본적 복원 방식과 그 한계점들을 알아보고 최신 신호처리 기법을 응용해 이를 극복한 몇 가지 사례를 살펴보겠다.

**기존의 국지화 기반 초고해상도 기법은 수분에 이르는 상대적으로 느린 시간해상도를 가진다**

**II. 기본 국지화 모델 및 방법**

STORM/PALM과 같은 국지화 기반 현미경 시스템에서 얻어진 한 장의 카메라 영상  $y$ 는 다음과 같이 표시할 수 있다.

$$y[n] = \sum_{k=1}^K c_k A(n - \rho_k) + b[n] + e[n] \quad (1)$$

여기서  $A$ 는 점퍼집합수,  $\rho_k$ 는  $k$ 번째 형광분자의 위치,  $c_k$ 는 그 형광분자의 밝기,  $b[n]$ 은  $n$ 번째 카메라 픽셀(pixel)에서의 배경형광세기 그리고  $e[n]$ 은 그 픽셀에서의 잡음(noise) 성분이다. 잡음  $e$ 는 포아송(Poisson) 분포를 따르는 산탄잡음(shot noise), 정규분포를 따르는 판독잡음(readout noise)등을 포함하고 있으며, 배경형광  $b$ 는 일반적으로 국지적으로 균일하다. 만약 활성화된 형광분자의 수  $K$ 가 충분히 작아서 대부분의 점퍼집합수들이 서로 겹쳐있지 않다면  $K$ 개의 점퍼집합수들에 대해서 개별적으로 다음과 같은 최소자승법 문제를 푸는 것으로 국지화를 할 수 있다<sup>[5-6]</sup>.

$$\min_{c,x,b} \sum_n (y[n] - b - \sum_{k=1}^K c_k A(n - \rho_k))^2 \quad (2)$$

일반적으로 고성능 카메라는 판독잡음의 크기가 상대

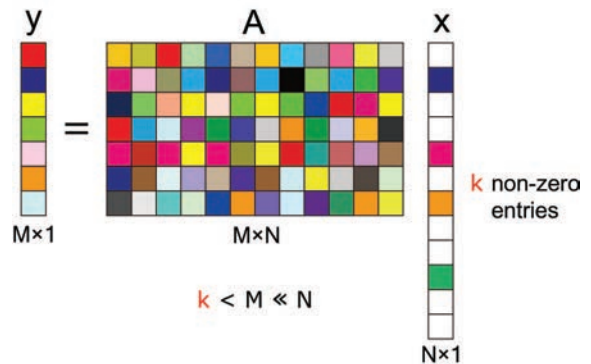
적으로 매우 작아서 산탄잡음이 주잡음 되기 때문에 다음의 포아송 최대우도 함수를 최소화해서 국지화를 하면 그 정확도를 높일 수 있다<sup>[7]</sup>.

$$\min_{c,x,b} \log \prod_n \frac{(\sum_{k=1}^K c_k A(n - \rho_k) + b)^{y[n]} e^{-(\sum_{k=1}^K c_k A(n - \rho_k) + b)}}{y[n]!} \quad (3)$$

앞서 언급한 기본 국지화 방법은 본질적으로 몇 가지 제약사항을 가지고 있다. 우선 국지화 기반 초고해상도 기법은 수분에 이르는 상대적으로 느린 시간해상도를 가진다. 이는 희박하게 활성화된 형광분자들을 반복적으로 국지화하는 방식은 한 장의 초고해상도 영상을 복원하기 위해서는 수천 수 만장의 카메라 영상이 필요하기 때문이다. 형광 현미경이 전자 현미경과 같은 영상 장비와 다르게 빠른 생세포 이미징 (live cell imaging)이 가능하다는 장점을 고려해볼 때 느려진 시간해상도는 실시간 세포연구에 큰 제약이 아닐 수 없다. 또한 광전환 형광분자가 필수적으로 사용되므로 기존에 널리 사용되는 다양한 형광단백질/분자들과 그 실험 프로토콜들을 사용할 수 없는 제약이 존재한다.

**III. 압축센싱 (Compressed Sensing)**

위에 언급된 이런 제약들은 기존 시스템을 약간 변경하고 압축센싱을 기반한 복원을 적용함으로써 많은 부분 해소할 수 있다. 우선 압축센싱이란<sup>[8]</sup> 최근 가장 각광받는 신호처리 기술로서 신호를 효율적으로 획득하거



〈그림 3〉 희박신호를 해로 가지는 비결정 선형시스템

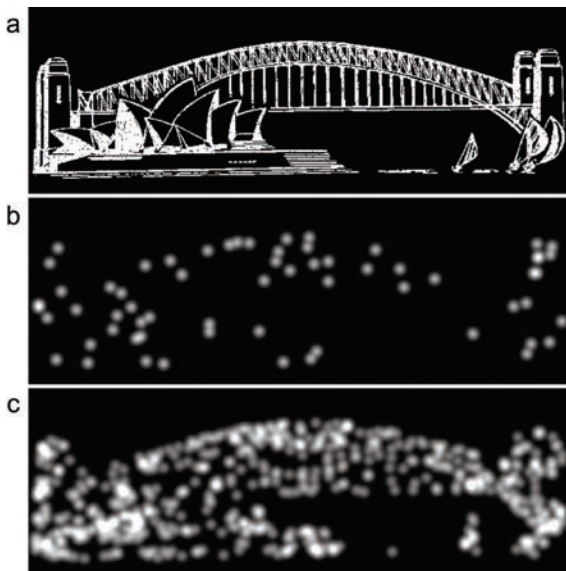


나 복원하는 측면에서 매우 유용하다. 일반적으로 압축 센싱은 <그림 3>과 같은 비결정 선형시스템 (underdetermined linear system)의 해를 구하는데 이용된다. 비결정 선형시스템은 해가 존재하지 않거나 무수하게 많은 해가 존재하기 때문에 정확한 해를 예측하는 것이 불가능하다. 하지만, <그림 3>과 같이 원래 신호에 희소성(sparsity)이 존재하면, 즉 벡터x의 대부분의 성분이 0이면, 이 희소성을 이용하여 비결정 선형시스템의 해를 정확하게 구할 수 있다. 압축센싱은 나이퀴스트 샘플링 이론(Nyquist sampling theorem)과 해상도의 회절한계를 넘어서 신호를 복원 하는 것이 가능하기 때문에 MRI영상복원<sup>[9]</sup>등 다양한 분야에서 적극적으로 적용되고 있다.

**압축센싱을 이용하면 기존 국지화 기반 초고해상도 현미경의 시간해상도를 비약적으로 향상 시키는 것이 가능하다**

#### IV. 압축센싱 (Compressed Sensing)을 이용한 국지화 방법

압축센싱을 이용하면 기존 국지화 기반 초고해상도



<그림 4> 국지화 현미경에서의 영상 획득 방법: a 가상의 고 해상도 시료, b 시료로부터 얻어진 저밀도 형광분자 활성영상, c 시료로부터 얻어진 고밀도 형광분자 활성영상

현미경의 시간해상도를 비약적으로 향상시키는 것이 가능하다. 시간해상도를 높이기 위해 한 장의 영상에서 더 많은 형광분자들을 국지화 해야 하는데 이를 위해서 형광분자의 활성화 밀도를 올려서 데이터를 얻는다. <그림 4>는 b와 c는 시료 a로부터 가상으로 얻어진 기존의 저밀도 데이터영상과 고밀도 데이터 영상을 나타낸 것이다. 고밀도 영상은 저밀도 영상과 다르게 많은 형광분자들이 활성화되어서 대부분의 점퍼점함수들이 서로 겹쳐있다. 따라서 기존의 최소자승법이나 최대우도함수를 통한 개별적 단일분자 국지화 방법을 적용하기 어려울 뿐 아니라 국지화 정확도가 크게 낮아진다.

하지만 형광분자들이 고밀도로 활성화 되어 있어도 활성화된 형광분자들이 시료에서 차지하는 면적은 상대적으로 매우 희소 하다고 할 수 있으며 이 특성을 이용해 압축센싱 알고리즘을 적용하면 고밀도영상도 정확하게 국지화 하는 것이 가능하다.

이를 위해 우선 비선형 국지화 모델 (수식 1)을 아래와 같은 비결정 선형문제로 근사화한다.

$$y = Ax + b + e \quad (4)$$

여기서 벡터 x는 복원하려는 시료의 관심영역을 작은 미소격자로 이산화 해서 나타낸 것으로 x의 성분 값은 해당되는 미소영역에서 나오는 형광의 세기를 나타낸다. 대부분의 성분이 0을 가지는 해 희박신호 x를 구하기 위해서 최소 자승항에 희박성을 유도하는 제약항 (penalty term)  $\phi(x)$ 을 추가하여 아래와 같은 최적화 문제를 풀어준다<sup>[10]</sup>.

$$\min_{x,b} \|y - Ax - b\|^2 + \phi(x), \text{ s.t. } x \geq 0 \quad (5)$$

더불어, 기본 국지화 방법과 마찬가지로 산탄잡음의 성질을 최대한 이용하여 국지화 정확도를 높일 수 있는데, 첫 번째 최소자승항을 포아송 최대우도항으로 대체하여 최적화 문제를 풀어준다<sup>[11]</sup>.

위의 압축센싱 방법은 계산 복잡도가 미소격자의 개수, 즉 x의 크기에 비례하므로 기본적인 개별적 국지화

방법에 비해 상대적으로 계산량이 매우 크다. 또한, 복원 영역을 작은 미소격자로 이산화 해서 문제를 풀기 때문에 미소격자의 크기에 따라 추가적인 오차가 발생하게 된다. 이러한 제약을 해소하기 위해 아래와 같이 점퍼집합수에 테일러급수 근사방법을 적용할 수 있다.

$$\mathbf{A}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\varepsilon}) \cong \mathbf{A}(\mathbf{x}) - \boldsymbol{\varepsilon}\nabla\mathbf{A}(\mathbf{x}) \quad (6)$$

점퍼집합수의 변화도(gradient)  $\nabla\mathbf{A}$ 를 추가해줌으로써 이산적 압축센싱 최적화 문제 (5)를 아래와 같이 연속적인 국지화 문제로 변환할 수 있다<sup>[12]</sup>.

$$\min_{\mathbf{x}, \boldsymbol{\varepsilon}, b} \|\mathbf{y} - (\mathbf{A} - \boldsymbol{\varepsilon}\nabla\mathbf{A})\mathbf{x} - b\|^2 + \varphi(\mathbf{x}), \text{ s.t. } \mathbf{x} \geq \mathbf{0} \quad (7)$$

위의 연속모델을 기반한 최적화 문제는 미소격자  $\mathbf{x}$ 의 위치를 가변적으로 만들어 주어 국지화 정확도를 높여줄 뿐 아니라 비교적 큰 미소격자  $\mathbf{x}$ 에도 정확도의 손실이 없기 때문에 계산 복잡도를 크게 줄여줄 수 있는 장점을 가지고 있다.

**형광분자의 위치는 짧은 시간 동안에는 거의 변화가 없다고 볼 수 있기 때문에 공동 기저 복원의 문제로 생각해 볼 수 있다**

## V. 산란조명(speckle illumination)과 공동기저복원(joint support recovery)을 이용한 초고해상도 복원

초고해상도를 복원하기 위한 또 다른 방법으로 형광분자의 시간 축 상관정보를 이용하는 방법이 있다. 예를 들어 QD(Quantum Dot)같은 물질은 깜박임(blinking) 특성을 내제적으로 가지고 있어서 형광분자는 시간적으로 무작위의 형광세기를 가진다. 하지만 <그림 5> 예와 같이 형광분자의 위치는 짧은 시간 동안에는 거의 변화가 없다고 볼 수 있기 때문에 공동기저복원의 문제<sup>[13]</sup>로 생각해 볼 수 있다. 이를 수학적으로 표현하면 아래와 같다.

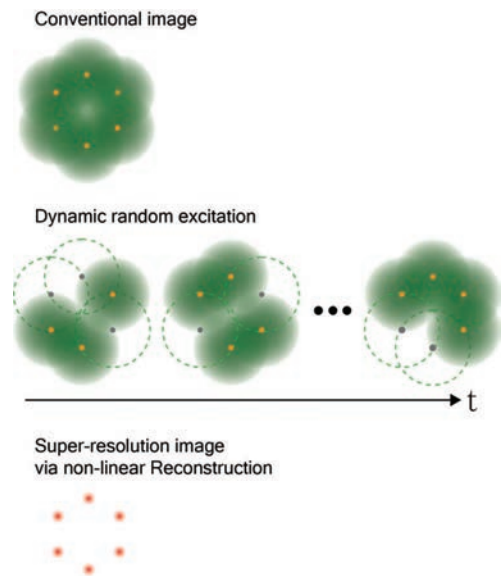
$$\mathbf{y}(\mathbf{t}) = \mathbf{A}\mathbf{x}(\mathbf{t}) + \mathbf{b} + \mathbf{e}(\mathbf{t}), \mathbf{t} = \mathbf{1}, \dots, \mathbf{T} \quad (8)$$

여기서  $\mathbf{x}(\mathbf{t})$ 의 0 아닌 성분, 즉 기저(support)는 시간  $\mathbf{t}$ 에 상관없이 동일한 위치를 가진다고 가정한다. 만

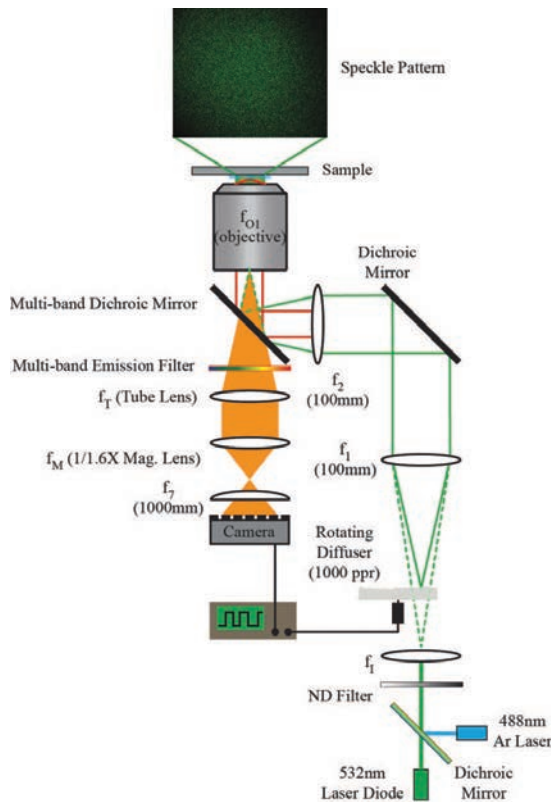
약 충분한 시간 축 상관정보를 얻을 수 있는 T개의 영상이 존재하면 높은 성공률로  $\mathbf{x}$ 의 기저를 찾는 것이 가능하고 이를 통해 초고해상도 복원이 가능하다.

공동기저복원을 통한 초고해상도 영상 복원은 깜박임 특성을 가지는 특정 형광물질 아닌 일반적인 형광 물질에 적용이 가능하다. 일반 형광현미경의 조명(illumination) 부분의 광학계를 수정하여 <그림 6>과 같이 간유리(diffuser)를 추가하면 간유리에 산란된 무작위무늬(speckle)이 시료에 조사된다. 이 때 간유리를 돌려가면서 영상을 촬영하면 무작위무늬가 시간에 따라 변하면서 마치 시료의 형광물질이 깜박이는 효과를 만들어 줄 수 있다. 따라서 동적 산란조명을 통해서 얻은 데이터에 공동기저복원을 적용하면 마찬가지로 초고해상도 영상을 복원할 수 있다<sup>[14]</sup>.

이러한 시스템은 기존 초고해상도 형광현미경이 고가의 장비를 요구하는 것과 달리 저렴한 기존 현미경을 간단하게 수정하여 사용할 수 있기 때문에 경제적인 뿐 아니라 기존 실험 프로토콜을 모두 이용 가능한 장점이 있다.



<그림 5> 형광분자의 깜박임을 이용한 초고해상도 영상 복원. 시간에 따라 형광분자들의 세기가 무작위로 변화하는 특성을 비선형적 복원알고리즘을 통해 복원



〈그림 6〉 산란조명을 가지는 현미경 예시

## VI. 결론

광학현미경이 회절한계 이상의 해상도를 가지지 못하는 기존의 통념은 더 이상 유효하지 않으며 많은 광학적 비선형 현상을 이용하면 초고해상도를 얻을 수 있다는 것을 증명되었다. 하지만 현재 대표적인 초고해상도 기법들도 각자의 한계점들이 존재하는 것도 분명한 사실이다. 앞서 소개한 몇 가지 사례들에서 알 수 있듯이 이러한 한계점들은 압축센싱과 같은 최신 신호처리 이론을 적극 활용하면서 많은 부분 쉽게 해결할 수 있다. 뿐만 아니라 신호처리 이론을 바탕으로 새로운 초고해상도 광학시스템을 설계 하는 것도 가능하다. 여전히 초고해상도현미경 분야에는 해결해야 할 많은 문제들이 존재하지만 신호처리이론을 적극 도입하는 융합적인 생각을 통해 접근한다면 더욱 쉽게 기존의 한계점들을 극복해 나아갈 수 있을 것이다.

## 참고 문헌

- [1] Abbe, E., Beiträge zur Theorie des Mikroskops und der mikroskopischen Wahrnehmung. Archiv für mikroskopische Anatomie, 9(1), 413–418, 1873
- [2] Klar, T. A., Jakobs, S., Dyba, M., Egner, A. & Hell, S. W. Fluorescence microscopy with diffraction resolution barrier broken by stimulated emission. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97, 8206–8210 2000.
- [3] Gustafsson, M. G., Surpassing the lateral resolution limit by a factor of two using structured illumination microscopy. Journal of microscopy, 198(2), 82–87 2000
- [4] Gustafsson, M. G. L. Nonlinear structured-illumination microscopy: Wide-field fluorescence imaging with theoretically unlimited resolution. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102, 13081 2005.
- [5] Rust, M. J., Bates, M. & Zhuang, X. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). Nature Methods 3, 793–796, 2006.
- [6] Betzig, E. et al. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. Science 313, 1642 (2006).
- [7] Smith, C. S., Joseph, N., Rieger, B., & Lidke, K. A., Fast, single-molecule localization that achieves theoretically minimum uncertainty. Nature methods, 7(5), 373–375, 2010
- [8] Candès, E. J., & Wakin, M. B., An introduction to compressive sampling. Signal Processing Magazine, IEEE, 25(2), 21–30, 2008
- [9] Jung, H., Sung, K., Nayak, K. S., Kim, E. Y., & Ye, J. C., k-t FOCUSS: A general compressed sensing framework for high resolution dynamic MRI, Magnetic Resonance in Medicine, 61(1), 103–116, 2009
- [10] Zhu, L., Zhang, W., Elnatan, D. & Huang, B. Faster storm using compressed sensing. Nat. Methods 9, 721–723, 2012



- [11] K.Kim, J. Min, L. Carlini, M. Unser, S. Manley, D. Jeon, J.C. Ye., Fast Maximum Likelihood High-Density Low-SNR Super-Resolution Localization, SAMPTA 2013,
- [12] J. Min, C. Vonesch, H.Kirshner, L. Carlini, N. Olivier, S. Holden, S. Manley, J.C. Ye, M. Unser, "FALCON: fast and unbiased reconstruction of high-density super-resolution microscopy data," Scientific Reports , Apr. 2014.
- [13] Kim, Jong Min, Ok Kyun Lee, and Jong Chul Ye. "Compressive MUSIC: Revisiting the link between compressive sensing and array signal processing." Information Theory, IEEE Transactions on 58.1, 278-301, 2012
- [14] J. Min, J.D. Jang, D.M. Keum, S.W. Ryu, C.H. Choi, K.H. Jeong, and J.C. Ye "Fluorescent microscopy beyond diffraction limits using speckle illumination and joint support recovery", Scientific Reports, June, 2013



민준홍

- 2010년 한양대학교 정보통신 학사
- 2012년 KAIST 바이오 및 뇌공학 석사
- 현재 KAIST 바이오 및 뇌공학 박사학위 과정
- EEE International symposium on biomedical imaging (ISBI) 2013 최우수 학생논문상 수상
- 2012년~2013년 École polytechnique fédérale de Lausanne(EPFL), 교환 연구원
- 2011년 1<sup>st</sup> KOLON-KAIST LIFESTYLE INNOVATION CENTER idea competition 2<sup>nd</sup> Winner

〈관심 분야〉

Compressed sensing for biomedical applications, Super-resolution microscopy



예종철

- 1993년 서울대학교 제어공학 (현 전자공학) 학사
- 1995년 서울대학교 제어공학 (현 전자공학) 석사
- 1999년 Electrical Engineering, Purdue University 박사
- 2004년~현재 KAIST 바이오 및 뇌공학과 교수 (tenured)
- 2007년~현재 KAIST 전자공학과 겸임교수
- 2013년~현재 Associated Editor, IEEE Transactions on Image Processing.
- 2003년~2004년 Senior Researcher, X-ray CT Technology Group, GE Global Research Center, Niskayuna, New York
- 2001년~2003년 Senior Member Research Staff, Philips Research Center, Briarcliff Manor, New York
- 1999년~2000년 Postdoctoral Research, Dept. of Electrical and Computer Engineering, Univ. of Illinois at Urbana-Champaign

〈관심분야〉

Compressed sensing for biomedical applications, MRI signal processing (parallel imaging, time-sequential sampling, k-t sampling etc), Near infrared spectroscopy (NIRS) for brain imaging, Diffuse optical tomography for molecular imaging applications (algorithm and system development), CT/PET reconstruction algorithm, Super-resolution microscopy, Ultrasound imaging, inverse scattering problems, Statistical signal processing, inverse problem