

Élősejt szegmentálása gráfívágás segítségével fluoreszcenciás mikroszkóp képeken*

Leskó Milán¹, Kató Zoltán¹, Nagy Antal¹,
Gombos Imre², Török Zsolt², ifj. Vígh László², Vígh László²

¹ Képfeldolgozás és Számítógépes Grafika Tanszék,
Szegedi Tudományegyetem

Lesko.Milan@stud.u-szeged.hu, kato,nagya@inf.u-szeged.hu

² Molekuláris Stresszbiológia Csoport, Biokémiai Intézet,
Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Biológiai Központ
gombosi,tzsolt,vigh@brc.hu, Vigh.Laszlo@stud.u-szeged.hu

Absztrakt. Ebben a cikkben egy Markov szegmentálási modellt mutatunk be, amely figyelembe veszi az élinformációt. A konstrukció révén a modell csak két interakcióból áll, aminek az energiája szubmoduláris. A szubmodularitás tulajdonság miatt az energia minimum pontosan meghatározható max-flow/min-cut algoritmussal. A módszer kvantitatív módon lett kiértékelve szintetikus és fluoreszcenciás mikroszkóppal készített élősejt képeken.

1. Bevezetés

Az orvosi biológiai képek szegmentálásának célja a különböző biológiai struktúrák, mint például sejtek, kromoszómák, gének, proteinek és más sejtalkotó komponensek közötti határoló élek megkeresése [1–3]. A nagyon összetett struktúráknak köszönhetően a félautomata (vagy interaktív) módszerek népszerűbbek, melyek minimális felhasználói közreműködést igényelnek, mint a szakértelmet igénylő előtér régiók beazonosítása. A klasszikus megoldások, mint például a *Cellprofiler* [4] globális vagy adaptív küszöbölést használnak, amelyeket egy watershed módszer követ, a szomszédos régiók szétválasztására. A fluoreszcenciás mikroszkóp technika egy alacsony fényintenzitású képalkotási módszer, amelyet széles körben alkalmaznak élő sejtek vizsgálatára. Mivel ez a képalkotás zajos, homályos és alacsony kontrasztú képeket állít elő, az ilyen fajta képek szegmentálása kifinomult módszereket igényel.

A Markov Random mezők (MRF) hatékony eszközt biztosítanak degradált képek szegmentálás modelljeinek megkonstruálásához, melyek egy energia minimalizálási problémához vezetnek. Sajnos, egy általános energia függvény pontos minimalizálása NP-nehéz probléma, iteratív algoritmusokat igényel [5], amely

* A cikk eredményei az alábbi publikációban jelentek meg: Milán Leskó, Zoltán Kató, Antal Nagy, Imre Gombos, Zsolt Török, László Vígh Jr, László Vígh Live Cell Segmentation in Fluorescence Microscopy via Graph Cut in Proceedings of 2010 IEEE International Conference on Pattern Recognition (2010) 1485–1488

a fő akadály a MRF modellek interaktív szegmentálásban való alkalmazásának. Bizonyos energia függvény osztályok azonban gráf vágással *polinomiális időben* [6] pontosan minimalizálhatóak.

A következőkben egy interaktív szegmentálási algoritmust mutatunk be, ahol a felhasználó megjelöli (*pl.* szabadkézi rajzolással) az előtér és háttér pixelek egy kezdeti halmazát. A módszerünk az MRF inicializálására ezt a bemenetet használja a gradiens vektorok egy halmazával együtt. Az optimális előtér/háttér szétválasztása gráf vágással [7] oldható meg. A minimális költségét a háttérben lévő MRF modellnek valós időben lehet megtalálni, így interaktív módon, további előtér vagy háttér darabokkal kiegészíteni azt. A fő eredményünk a teljes gradiens információ hatékony használata (*azaz* a magnitúdót és az irányt) az MRF modellünkben a pontos megoldás gráf vágással való kompromisszum nélküli megtalálása. A javasolt módszert szintetikus és valódi mikroszkópos képeken is validáltuk. Az eredményeket a klasszikus MRF modellekkel összehasonlítva, igazolják a javasolt módszer szegmentálás pontosságának a javulását.

2. MRF szegmentálási modell

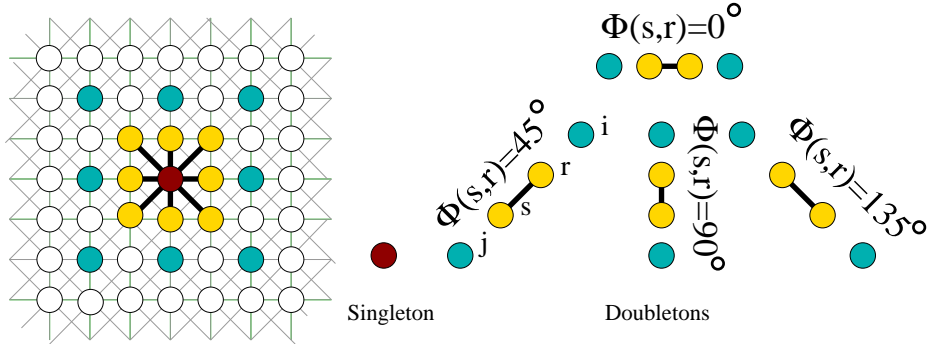
A szegmentálást egy címkézési problémaként foghatjuk fel: adott egy helyek (vagy pixelek) halmaza $\mathcal{S} = \{s_1, s_2, \dots, s_N\} \subset \mathbb{Z}^2$, és a megfigyelt képi tulajdonságok (*pl.* szürkeségi szintek) $\mathcal{F} = \{f_s\}_{s \in \mathcal{S}}$, mindegyik s helyhez hozzá akarjuk rendelni a $\omega_s \in \{0, 1\}$ címkéket. Bayes megközelítést alkalmazva, faktorizálhatjuk a poszteriori, mint $P(\omega|\mathcal{F}) \propto P(\mathcal{F}|\omega)P(\omega)$, ahol az $\hat{\omega}$ optimális szegmentálást, mint *Maximum A Posteriori* (MAP) közelítésként kapjuk. Az MRF-ek széles körben használatosak az ilyen jellegű címkézési problémák valószínűségi modellek felépítésekor. A *Hammersley-Clifford elmélet* segítségével könnyen tudunk megadni MRF-eket klikk potenciálokkal. Ez az elmélet azt mondja ki, hogy az MRF-ek és a Gibbs mezők egyenértékűek a valószínűségi eloszlással [5].

$$P(\omega|\mathcal{F}) = \frac{1}{Z} \exp \left(- \sum_{c \in \mathcal{C}} V_c(\mathcal{F}, \omega) \right),$$

ahol Z a normalizáló konstans, \mathcal{C} jelöli a szomszédsági rendszerrel indukált klikkek halmazát (lásd 1. ábra) és V_c a *klikk potenciál* függvényeket jelöli.

8-szomszédságú klikkeket tételezünk fel az \mathcal{S} képrácson, ami 4-ed rendű klikkek létezését biztosítja ezzel. Mindamellet csak páros interakciókat tekintünk azért, hogy a Gibbs energiát szabványos maximális-folyam/minimális-vágással minimalizálhassuk [7, 6]. A mi esetünkben (lásd 3. ábra), a háttér/előtér szürkeségi szintek eloszlásai egyszerűen modellezhetőek, mint Gauss sűrűségek a $(\mu_\lambda, \sigma_\lambda)$ paraméterekkel, ahol $\lambda \in \{0, 1\}$. Azért, hogy biztosítsák az objektum összefüggőségét, $P(\omega)$ -nak általában a páros klikk potenciálokból álló *Ising* priori választják.

$$\forall (s, r) \in \mathcal{C} : \beta \delta(\omega_s, \omega_r) \quad (1)$$



1. ábra: Szomszédság és klikkek.

$\delta(\omega_s, \omega_r) = -1$ -gyel homogén és $+1$ -gyel inhomogén argumentumokra. Valójában ez a prior *mindenhol* a homogenitást érvényesíti. Egy sokkal hatékonyabb prior csak ott biztosít koherenciát, ahol a gradiens értéke alacsony. Az ötlet az, hogy vegyük figyelembe az élek intenzitását, ahogy az már megjelent az [5]-ben, amíg mostanában a gráf vágással kapcsolatban egy kontraszt-érzékeny Kevert Gauss MRF modellt [8] javasolnak. Azonban, [5]-ben, egy önálló *vonalt eljárás*t definiálnak nagyobb rendű interakcióval, amelyet nehézkes kezelni a gráf vágás keretrendszerben. Másrésztől, [8]-ban egy úgynevezett *kontraszt* tagot használnak az adat valószínűségben, ami kapcsolódik az interakcióban lévő pixel párok intenzitás különbségéhez, de figyelmen kívül hagyja a gradiens irányát.

Az előző megközelítésekkel ellentétben, ki akarjuk használni a teljes gradiens információt (*azaz* magnitúdót és irányt) úgy, hogy a MAP pontos megoldását szabványos maximális-folyam/minimális vágással tudjuk megtalálni. Nyilvánvalóan, az a prior nem függhet az adattól, így további gradiens tagokat kellett bevenni az adat valószínűségbe. Adott a $\nabla\mathcal{F}$ gradiens vektor mező $|\nabla\mathcal{F}(s)| \in [0, 1]$ normalizált magnitúdókkal és $\theta(s) \in \{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ\}$ kvantált él irányok, melyek merőlegesek a gradiens irányára. Definiáljuk $M(s, r)$ gradiens erősségét és a $\Theta(s, r)$ él irányát az összes doubletonra a következőképpen:

$$M(s, r) = \min\{M_{\max}, -\min\{\log(1 - |\nabla\mathcal{F}(s)|), \log(1 - |\nabla\mathcal{F}(r)|)\}\} \quad (2)$$

$$\Theta(s, r) = \begin{cases} \theta(s) & \text{if } |\nabla\mathcal{F}(s)| > |\nabla\mathcal{F}(r)| \\ \theta(r) & \text{otherwise} \end{cases}$$

ahol M_{\max} a maximálisan megengedett $M(s, r)$ érték (*azaz* levágjuk az $M(s, r)$ -t M_{\max} -nál). Továbbá, defináljunk egy indikátor függvényt

$$F(s, r) = H((\mu_{\omega_s} - \mu_{\omega_r})(f_s + f_j - f_r - f_i)), \quad (3)$$

ahol H a Heaviside függvény és a j és i helyek elhelyezése az 1. ábrán láthatóak. F 0-val tér vissza mindig, amikor az ω_s és ω_r címkék a kontúr rossz oldalán vannak,

mivel ilyen esetekben az $f_s + f_j$ és $f_r + f_i$ szürkeségi értékek különbségének és az azokhoz tartozó várható értékeknek ellentétes előjele lesz. Az új doubleton potenciál a következőképpen van hozzá adva a valószínűséghez:

$$G(s, r) = (1 - F(s, r))\mathcal{M} - F(s, r)H(\delta(\Theta(s, r), \Phi(s, r)))M(s, r) \quad (4)$$

ahol $\mathcal{M} \gg M_{\max}$ megfelel egy nagy konstans büntetésnek, amely megakadályozza a hibás címke hozzárendelését az objektum határvonala körül. Különbösen, az energia $M(s, r)$ -rel van csökkentve, amikor a $\Theta(s, r)$ él irány nem egyezik meg a $\Phi(s, r)$ klikk irányával (lásd 1. ábra), amely azt jelenti, hogy van egy élintenzitás, ami s és r között halad át. Az MRF energia adat valószínűség ezekután a következőképpen van összeállítva singleton és doubleton potenciálokból:

$$U(\mathcal{F}, \omega) = \sum_{s \in \mathcal{S}} \log(\sqrt{2\pi}\sigma_{\omega_s}) + \frac{(f_s - \mu_{\omega_s})^2}{2\sigma_{\omega_s}^2} + \alpha \sum_{(s,r) \in \mathcal{C}} H(\delta(\omega_s, \omega_r))G(s, r). \quad (5)$$

Az (1) és (5) egyenleteket összerakva, a minimalizálandó Gibbs energiát, a következőképpen lehet leírni

$$\hat{\omega} = \arg \min_{\omega} \left(U(\mathcal{F}, \omega) + \beta \sum_{(s,r) \in \mathcal{C}} \delta(\omega_s, \omega_r) \right). \quad (6)$$

3. Pontos MAP megoldás gráf vágással

Megmutatjuk, hogy a (6) egyenlet Gibbs energiája ábrázolható egy \mathcal{G} gráffal és így polinomiális idő alatt egy pontos MAP megoldás található meg *s-t-vágással* a \mathcal{G} gráfon [6]. A szögpontok magukba foglalják a **s** (*forrást*) és **t** (*nyelőt*) ugyanúgy, mint az \mathcal{S} helyeket. Mivel a mi modellünk páros interakciókat és bináris címkéket használ, ezért természetéből adódóan átalakítható egy gráf reprezentációba, emellett élekbe melyek a doubletonoknak felelnek meg. Azok az élek, melyek \mathcal{S} -ből **s**-t és **t**-t kötik össze, szintén definiálva vannak (részeletekért lásd [6]). A \mathcal{G} -n egy vágás megfelel a szögpontok egy S, T partícionálásának úgy, hogy $\mathbf{s} \in S$ és $\mathbf{t} \in T$ teljesül, amely leírható $\omega_s, s \in \mathcal{S}$ bináris változókkal. Minden vágás rendelkezik egy költséggel, ami megfelel az S -ből T -be vezető él súlyok összegének, így \mathcal{G} -vel kifejezett energia tekinthető, mint egy $E(\omega)$ függvény, ami egyenlő az ω -val megadott vágás költségével. A mi esetünkben $E(\omega)$ a következő

$$E(\omega) = \sum_{s \in \mathcal{S}} E_s(\omega_s) + \sum_{(s,r) \in \mathcal{C}} E_{s,r}(\omega_s, \omega_r), \quad (7)$$

ahol E_s megfelel a Gauss tagnak az (5) egyenletben, míg $E_{s,r}$ magába foglalja mind az Ising priort és mind a gradiens tagot:

$$E_{s,r}(\omega_s, \omega_r) = \beta\delta(\omega_s, \omega_r) + \alpha H(\delta(\omega_s, \omega_r))G(s, r).$$

A [6] legfőbb elméleti eredménye az E gráf-ábrázolhatóságának szükséges és elegendő feltétele a következő *szubmodularitás* feltétel:

$$E_{s,r}(0, 0) + E_{s,r}(1, 1) \leq E_{s,r}(0, 1) + E_{s,r}(1, 0). \quad (8)$$

Könnyű belátni, hogy a bal oldal mindig -2β , minden (s, r) -re, ahogy a gradiens tag eltűnik. A jobb oldalon egy inhomogén címke konfigurációból az Ising tag konstans 2β , $\alpha\mathcal{M}$ és a másik iránytól függően vagy 0 vagy $-\alpha M(s, r)$. Így, minden $(s, r) \in \mathcal{C}$ -re kapjuk, hogy

$$E_{s,r}(0, 1) + E_{s,r}(1, 0) \geq 2\beta + \alpha(\mathcal{M} - M_{\max})$$

mivel a (2) egyenletnek megfelelően $M_{\max} \geq M(s, r)$ mindig igaz. Ennek következtében a szubmodularitás $\beta, \alpha > 0$ -ra igaz, ha

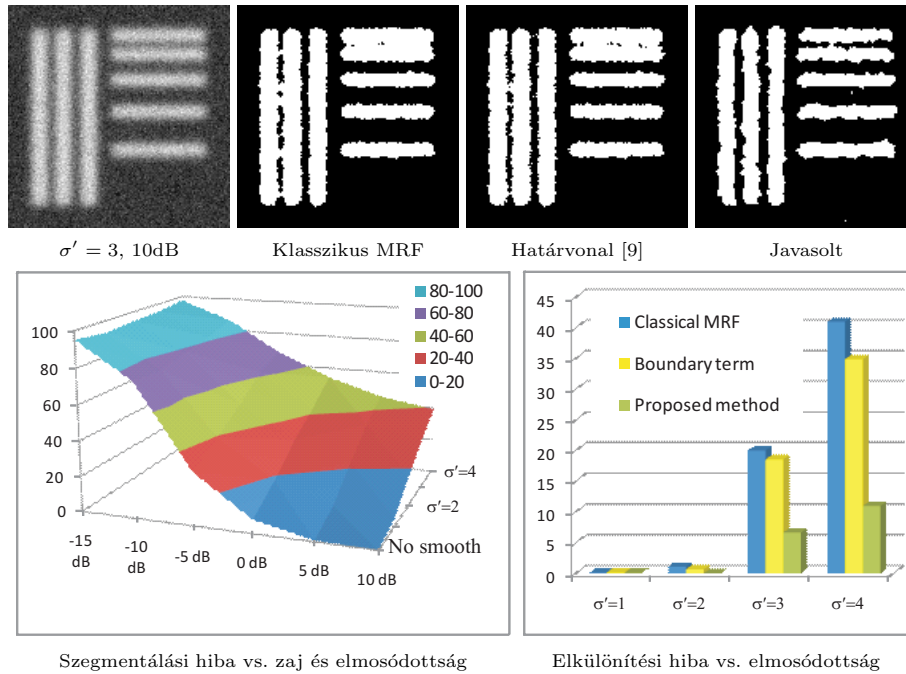
$$-4\frac{\beta}{\alpha} \leq \mathcal{M} - M_{\max},$$

ami a $\mathcal{M} \gg M_{\max}$ választás következtében mindig teljesül.

4. Kísérleti eredmények

Kísérleteinkben a $\nabla\mathcal{F}$ -t egy Sobel operátort követő, nem maximális elnyomással kapjuk meg (a 3. ábra egy tipikus gradiens képet mutat) és $M_{\max} = 10^3$ -ra és $\mathcal{M} = 10^6$ -ra állítottuk. A Gauss paramétereket, a felhasználó által kiválasztott bemeneti régiókból határoztuk meg (lásd 4 ábra), míg az α -t és β -t az optimális értékekre állítottuk be. A MAP szegmentálást Kolmogorov maximális-folyam megvalósításával kapjuk meg (<http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/V.Kolmogorov/software.html>) [7]. További két klasszikus MRF modellel kapott eredményt is összehasonlítottunk: az első egy Ising priort használ (megegyezik a gradiens tag eltávolításával $\alpha = 0$ beállítás esetén); és a második egy MRF modellel, ahol a gradiens tag a *határvonal taggal* van helyettesítve [9] alapján, ami bünteti a szakadozottságot, amely fordítottan arányos a pixel intenzitás különbségekkel.

A kvantitatív kiértékelésre egy 140×140 méretű szintetikus képek halmazát használtuk, melyet bináris képek Gauss $\sigma' = \{1, 2, 3, 4\}$ paraméterekkel való simításával illetve -15 dB és 10 dB közötti fehér zaj hozzáadásával hoztuk létre (lásd 2 ábrát). A szegmentálási hibát a rosszul osztályozott pixelek százalékaként számítjuk ki. A 2. ábra az átlag hibát mutatja az elmosódottság és zaj függvényében. Nyilvánvalóan a hiba lineárisan növekszik a σ' -vel, ahogy az elmosódott régió nagyobbá válik. Másrészt, a módszerünk eléggé robusztus 0 dB zaj szintig, felette viszont gyorsan instabillá válik. A módszerünk elkülönítési pontosságát is kiértékeljük zajos és elmosódott képekre, és azt találtuk, hogy a



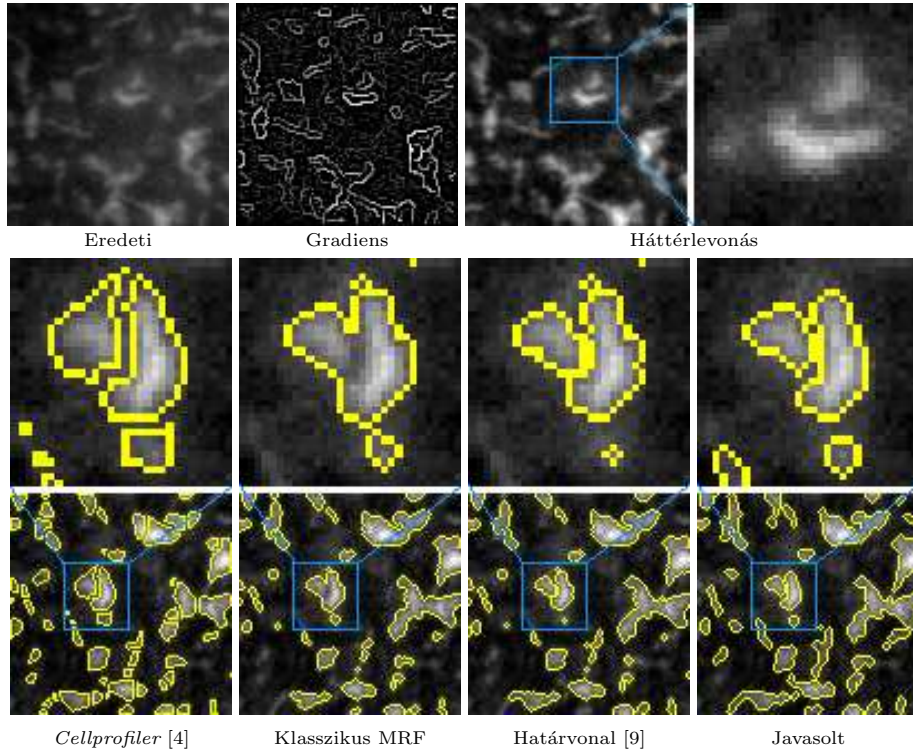
2. ábra: Szintetikus képek eredményei.

klasszikus MRF modelleknél jobban teljesített közepes simítás esetén. A 2. ábra az elkülönítési hibát mutatja, amit rész-területekre számítunk ki a hamis előtér pixelek százalékaként, a rész-területek összpixeleinek számának figyelembe vételével.

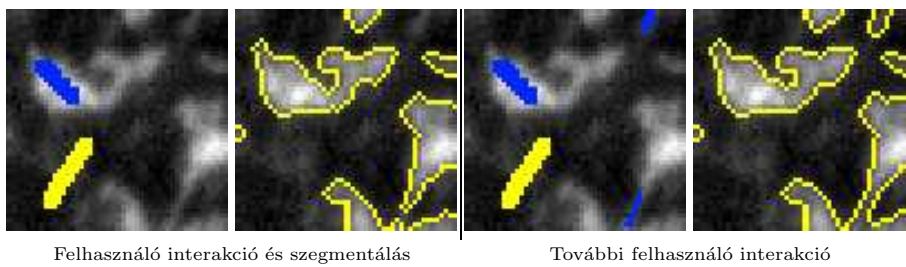
4.1. A módszer TIRF mikroszkópiában való alkalmazása

A javasolt módszert szintén validáltuk TIRF (Total Internal Reflection Fluorescence) mikroszkópos képeken, ami egy kitűnő optikai technika, ami fluorephorok gerjesztését teszi lehetővé, egy rendkívül vékony axiális régióban (optikai szelet) [10]. Az 3-as és 5-ös képek CytoScout fluoreszcenciás mikroszkóppal lettek felvéve, ami 488-nm argon-ion lézert használ a fluoreszcens gerjesztésére. B16 egér melanoma sejt plazma membránját mutatja fluoreszcenciás koleszterin analóg fPEG-Chol-lal megfestve, ami határozottan felismeri a koleszterinben gazdag hártya tartományokat [11]. A magas intenzitású régiók jelzik a koleszterinben gazdag sejtmembrán szállítókat, ami jelzi a biológiai hártya síkjában lévő platformokat, amelyek fontos szerepet töltenek be sok sejt funkciókban.

A javasolt módszert TIRF (Total Internal Reflection Fluorescence) technikával készült mikroszkópiás képeken validáltuk. Ezen módszer lehetővé teszi, hogy a vizsgált minta csak egy nagyon vékony optikai szeletében gerjesszük a fluioreszcens festékmolekulákat, így a háttérzaj nagyban csökkenthető [11].

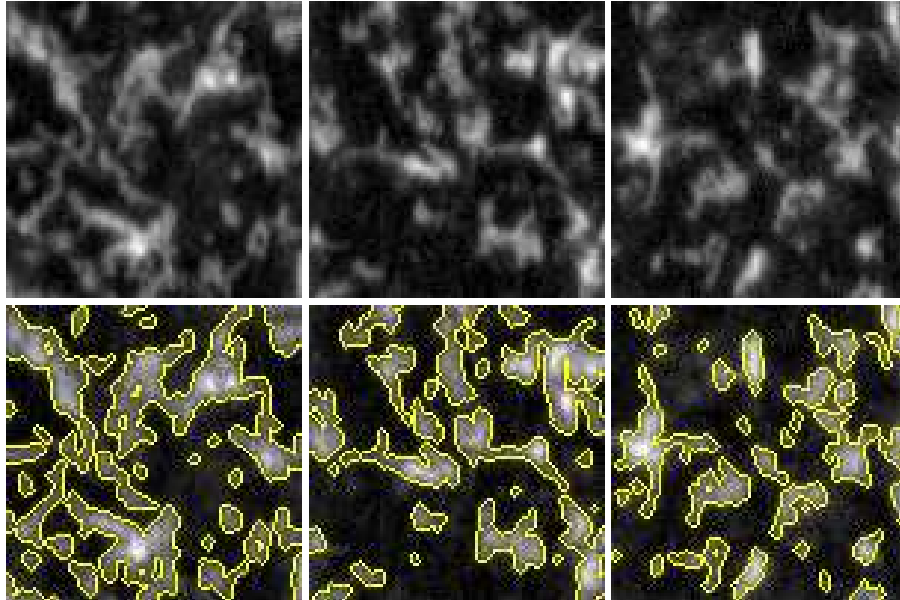


3. ábra: TIRF képek szegmentálási eredmények összehasonlítása.



4. ábra: A felhasználó interakció hatása.

A 3 és 5 ábrán látható képek CytoScout fluoreszcens mikroszkóp rendszerrel készültek, 488 nm-es lézertípust használva a fluoreszcens molekulák gerjesztésére. A képeken B16 egér melanóma sejt plazmamembránja látható fPEG-chol (fluoreszcens koleszterin analóg) jelölést követően. Ez a fluoreszcens próba specifikusan a membrán magas koleszterin tartalmú terleteiben dúsul fel, így a nagy intenzitású foltok a koleszterinben gazdag ún. membrán tuta-jokat jelölik, ame-



5. ábra: TIRF képek szegmentálási eredményei.

lyek a membránok síkjában "úszkáló" speciális összetételű jelátviteli platformok melyek sok sejtfunkcióban fontos szerepet töltenek be.

A kvantitatív analízise az ilyen, sejtnél kisebb struktúráknak, pontos szegmentálást igényel. Az eléggé alacsony kontraszt miatt, egy szabványos háttér kivonás (Matlab-ban meglévő függvény) előfeldolgozási lépést használtunk a szegmentálás előtt (lásd 3 ábrát). A felhasználói interakció egy egyszerű kék (objektum) vagy sárga (háttér) ecsetvonásokból áll, ahogy ezt a 4. ábra mutatja. Ezeket a mintákat alapul véve számítjuk ki az előtér/háttér Gauss paramétereiket és egy iniciális szegmentálást hozunk létre. Ha a szegmentálás nem pontos, akkor a felhasználó megjelölhet egy rosszul megcímkézett területet. Ráadásul, a Gauss paraméterek frissítésének a céljából lehetőség van a megjelölt területek korlátozására vagy az előtér vagy a háttér megerősítésével, miután egy új szegmentálást hozunk létre.

A 3. ábrán hasonlítjuk össze a *Cellprofiler*-rel [4] és a klasszikus MRF modellel kapott eredményeket. Mindegyik módszer paramétereit manuálisan finomhangoltuk a jobb eredmény elérésének a céljából. Megjegyezzük, hogy a *Cellprofiler* eléggé "blokkos" határvonalakat állít elő, míg a klasszikus MRF modellel rosszul címkézett háttér területet és összemos közeli régiókat a gradiens információ nélkül. Azonban a klasszikus MRF modell határvonal taggal [9] kicsit jobb elkülönítést ér el. A mi módszerünk határozottan a legpontosabb szegmentálást adja eredményül. Megjegyezzük, hogy ugyanazt a watershed-alapú utófeldolgozási lépést, amit a *Cellprofiler*-ban is használnak, a mi módszerünkben is lehetne alkalmazni a nagyobb régiók kisebb darabokra való további szétda-

rabolására. További eredmények láthatóak a 5. ábrán. Ezeket a szegmentálási eredményeket hozzáértő biológusok is ellenőrizték, akik pontosnak találták azokat. A futási idő 100×100 -as méretű TIRF képek esetén következetesen 0.07 másodperc alatt volt.

5. Konklúzió

Egy új MRF modellt javasoltunk, amely egyrészt magába foglalja az él információt és kielégíti a szubmodularitás megszorítást is. Ennek következtében, egy pontos MAP megoldás kapható szabványos maximális-folyam/minimális-vágással egy másodperc töredéke alatt. A szintetikus képek kvantitatív kiértékelése azt mutatta, hogy elmosódott zajos képeket pontosan lehet szegmentálni. A javasolt módszert sikeresen alkalmaztuk TIRF fluoreszcenciás mikroszkóppal készített képeken, és sikeresen hasonlítottuk össze korszerű módszerekkel is.

Köszönetnyilvánítás

A cikket támogatta a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal CNK80370 pályázata (NKTH) és a Magyar Tudományos Kutatási Alap (OTKA); a Magyar Nemzeti Fejlesztési Hivatal TÁMOP-4.2.2/08/1-2008-0014-es és a TÁMOP-4.2.2/08/1-2008-0005-ös programjai.

Irodalom

1. S. Raman, B. Parvin, C. Maxwell, and M. H. Barcellos-Ho, "Geometric approach to segmentation and protein localization in cell cultured assays," in *Advances in Visual Computing*, Nov. 2005, pp. 427–436.
2. C. Russell, D. Metaxas, C. Restif, and P. Torr, "Using the P^n Potts model with learning methods to segment live cell images," in *International Conference on Computer Vision*. IEEE, Oct. 2007, pp. 1–8.
3. C. Chen, H. Li, X. Zhou, and S. T. C. Wong, "Constraint factor graph cutbased active contour method for automated cellular image segmentation in RNAi screening," *Journal of Microscopy*, vol. 230, no. 2, pp. 177–191, May 2008.
4. T. R. Jones, I. H. Kang, D. B. Wheeler, R. A. Lindquist, A. Papallo, D. M. Sabatini, P. Golland, and A. E. Carpenter, "Cellprofiler analyst: data exploration and analysis software for complex image-based screens," *BMC Bioinformatics*, vol. 9, no. 1, p. 482, Nov. 2008.
5. S. Geman and D. Geman, "Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 6, no. 6, pp. 721–741, Nov. 1984.
6. V. Kolmogorov and R. Zabih, "What energy functions can be minimized via graph cuts?" *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 26, no. 2, pp. 147–159, Feb. 2004.
7. Y. Boykov and V. Kolmogorov, "An experimental comparison of min-cut/max-flow algorithms for energy minimization in vision," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 26, no. 9, pp. 1124–1137, Sept. 2004.

8. A. Blake, C. Rother, M. Brown, P. Perez, and P. Torr, "Interactive image segmentation using an adaptive GMMRF model," in *European Conference on Computer Vision*, ser. LNCS, T. Pajdla and J. Matas, Eds., vol. 3021, 2004, pp. 428–441.
9. Y. Boykov and M.-P. Jolly, "Interactive graph cuts for optimal boundary & region segmentation of objects in N-D images," in *International Conference on Computer Vision*, vol. 1, July 2001, pp. 105–112.
10. K. Fish, "Total internal reflection fluorescence (TIRF) microscopy." *Curr Protoc Cytom*, vol. Chapter 12, 2009.
11. E. Nagy, Z. Balogi, I. Gombos, M. Akerfelt, A. Bjorkbom, G. Balogh, Z. Torok, A. Maslyanko, A. Fiszer-Kierzkowska, K. Lisowska, P. Slotte, L. Sistonen, I. Horvath, and L. Vigh, "Hyperfluidization-coupled membrane microdomain reorganization is linked to activation of the heat shock response in a murine melanoma cell line," in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 104, 2007, pp. 7945–7950.